

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicobiología



TESIS DOCTORAL

**Estudio longitudinal del rendimiento neuropsicológico,
neuropsiquiátrico y motor en la enfermedad de Parkinson**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz Merino López

Directores

**María José Catalán Alonso
José Antonio Portellano Pérez**

Madrid, 2016

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID**

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO LONGITUDINAL DEL
RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO,
NEUROPSIQUIÁTRICO Y MOTOR EN LA
ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Autora: BEATRIZ MERINO LÓPEZ

Madrid 2015

A mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar dando las gracias a la doctora María José Catalán, codirectora de esta tesis, que me ofreció esta oportunidad, pudiendo investigar a su lado durante estos años. Ella ha sido para mí una gran maestra y un ejemplo profesional y humano.

También deseo expresar mi agradecimiento a mi otro codirector de tesis, el doctor José Antonio Portellano Pérez, por guiarme y animarme en la finalización del trabajo. Él me transmitió la pasión por la neurociencia desde el primer curso de la licenciatura.

A Clara Villanueva Iza, neuropsicóloga del Hospital Clínico San Carlos, que me enseñó a evaluar a los pacientes, mostrándome el camino para poder realizar e interpretar esta tarea. Fue y es un placer aprender con ella.

A la Dra Cristina Fernández, del Hospital Clínico, por toda su ayuda con el análisis de datos, dándole sentido a la investigación.

A todos los profesionales que han participado en este trabajo durante estos años de elaboración.

A mi amiga Laura, por su contribución en las correcciones del documento y su respaldo para continuar. A Len, por su ayuda con el inglés y Raúl con los anexos.

A mi familia, por su apoyo logístico y sus ánimos para poder terminar esta tesis.

A Antonio, por su paciencia y dedicación, y a mis hijos por ser mi inspiración en la vida.

Para finalizar, a los enfermos de Parkinson, por su disponibilidad y entusiasmo, y por ser un ejemplo de lucha ante las adversidades.

ÍNDICE

ÍNDICE	9
ABREVIATURAS	17
RESUMEN	21
SUMMARY.....	27
I. INTRODUCCIÓN	33
I.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	35
I.2. DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (D-EP).	37
I.2.1. Epidemiología.....	37
I.2.2. Factores de riesgo.....	38
I.2.3. Características del deterioro cognitivo y la demencia en la EP.....	40
I.2.3.1 Atención y funciones ejecutivas.	45
I.2.3.2. Memoria.....	47
I.2.3.3. Función visoespacial.	50
I.2.3.4. Lenguaje.	51
I.2.3.5. Praxias	53
I.2.4. Resumen	53
I.3. ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS ASOCIADAS A LA EP.	54
I.3.1. Depresión.....	55
I.3.2. Ansiedad.	57
I.3.3. Apatía.....	60
I.3.4. Síntomas psicóticos.	61
I.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EP.....	63
I.4.1. Levodopa (LD).....	63
I.4.2. Agonistas Dopaminérgicos (AD).	64
I.4.3. Inhibidores enzimáticos (MAO-B y COMT).	65
I.4.3.1. IMAO-B (Inhibidores de la monoaminoxidasa B).....	65
I.4.3.2. ICOMT (Inhibidores de la Catecol-O-Metil-Transferasa).....	66
I.4.4. Amantadina.....	66
I.4.5. Fármacos Anticolinérgicos.	67
I.5. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA ESFERA COGNITIVA, AFECTIVA Y CONDUCTUAL.....	67
I.5.1. Deterioro cognitivo.....	68
I.5.2. Trastornos psiquiátricos.....	69
I.5.3. Trastornos sexuales.	71
I.5.4. Trastornos del sueño.	71
I.6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	72

II. OBJETIVOS.....	75
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	79
III.1. INTRODUCCIÓN.....	81
III.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	81
III.2.1. Selección de la muestra.....	81
III.2.2. Periodo de estudio.....	81
III.2.3. Criterios de inclusión.....	82
III.2.4. Criterios de exclusión.....	82
III.3. MÉTODO DE ESTUDIO.....	83
III.3.1. Estudio clínico.....	83
III.3.2. Descripción de las variables independientes evaluadas (datos epidemiológicos).....	84
III.3.3. Descripción de los fármacos antiparkinsonianos.....	85
III.3.4. Evaluación de las variables motoras.....	85
III.3.4.1. Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson. Unified Parkinson's Disease Rating Scale –UPDRS (Fahn et al, 1987) Anexo II.....	85
III.3.4.2. Escala de estadios de Hoehn & Yahr- H&Y (Hoehn et al, 1967) Anexo III.....	87
III.3.4.3. Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England- S&W (Schwab et al, 1969) Anexo IV.....	87
III.3.4.4. Escala Hachinski de Valoración de Riesgo Vascular -The Hachinski Ischaemic Score (Hachinski et al, 1975) Anexo V.....	89
III.3.5. Evaluación de las variables neuropsicológicas.....	90
III.3.5.1. Tests breves de cribado.....	91
III.3.5.1.1. Mini Examen Cognoscitivo- MEC (Lobo et al, 1979) Anexo VI.....	91
III.3.5.1.2. Mini Mental State Examination -MMSE (Folstein et al, 1975) Anexo VII.....	93
III.3.5.1.3. Test del Reloj- TRO (Cacho et al, 1998) Anexo VIII.....	94
III.3.5.2. Escala de demencia de Blessed- DRS (Blessed et al, 1968) Anexo IX.....	95
III.3.5.3. Baterías Integradas.....	96
III.3.5.3.1. Examen Cognoscitivo de Cambridge -Camcog (Roth et al. 1986). Anexo X.....	96
III.3.5.3.2. Test Barcelona (Peña-Casanova et al, 1990).....	98
III.3.5.4. Atención y Funciones ejecutivas.....	98
III.3.5.4.1. Test del trazo. <i>Trail Making Test</i> -TMT (Reitan, 1958) Anexo XI.....	98
III.3.5.4.2. Test de colores y palabras de Stroop. <i>Stroop Color and Word Test</i> (Stroop, 1935) Anexo XII.....	100
III.3.5.4.3. Clave de Números (Subtest 41, Test Barcelona) Anexo XIII.....	101
III.3.5.4.4. Evocación Categorical de Animales (prueba incluida en la batería Camcog).....	101

III.3.5.4.5. Fluencia fonémica (FAS y P) Anexo XIV.	102
III.3.5.4.6. Alternancias gráficas (Subtest 23. Secuencia Posturas Test Barcelona). Anexo XV.	103
III.3.5.5.1. Test de la figura compleja de Rey-Osterreith. (Osterreith PA, 1944) Anexo XVI.	104
III.3.5.6. Percepción visual y visoespacial.	105
III.3.5.6.1. Test de Imágenes Superpuestas -subtest 27 del Test de Barcelona. (Peña- Casanova, 2004). Anexo XVII.	105
III.3.5.6.2. Juicio de Orientación de Líneas de Benton -JOL (Benton, 1975) Anexo XVIII.	106
III.3.5.7. Praxias.	107
III.3.5.7.1. Praxis constructiva gráfica- dibujo cubo (subtest 24 Test Barcelona) Anexo XIX.	107
III.3.5.7.2. Figura Compleja de Rey-Osterreith (copia).	108
III.3.5.8. Neuropsiquiatría y psicopatología.	108
III.3.5.8.1. Inventario neuropsiquiátrico- NPI. (Cummings et al, 1994) Anexo XX.	108
III.3.5.8.2. Escala de Hamilton para la depresión - HDRS (Hamilton, 1960) Anexo XXI.	109
III.3.5.8.3. Escala de depresión geriátrica de Yesavage—GDS (Yesavage et al, 1983). Anexo XXII.	110
III.3.5.9. Resumen de las pruebas, funciones que evalúan y momento de aplicación en el estudio.	111
III.4. SEGUIMIENTO.	112
III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	112
III.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.	113
IV. RESULTADOS.	115
IV.1. LA COHORTE INICIAL Y LOS 3 GRUPOS.	117
IV.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO.	117
IV.3. SÍNTOMAS Y SIGNOS MOTORES.	121
IV.3.1. Síntomas motores de inicio de la enfermedad y síntomas motores en la primera evaluación.	122
IV.3.2. Resultados de las escalas UPDRS, Hoehn &Yahr y Schwab & England.	123
IV.3.2.1. Resultados en la primera evaluación de la cohorte total de pacientes.	123
IV.3.2.2. Resultados en la primera evaluación de cada grupo de pacientes. Comparación según situación final del paciente.	124
IV.3.2.3. Evolución de síntomas y signos motores del grupo “cohorte”.	127
IV.3.2.4. Estudio individualizado de puntuaciones de la subescala I de la UPDRS.	128
IV.3. EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS.	131

IV.4.1. Resultados de la primera evaluación neuropsicológica.	131
IV.4.1.1. Tests breves de cribado.	131
IV.4.1.2. Evaluación de capacidad funcional.	133
IV.4.1.3. Baterías integradas. Camcog.	133
IV.4.1.4. Atención y funciones ejecutivas.	134
IV.4.1.5. Memoria y capacidad visoconstructiva.	136
IV.4.1.6. Percepción visoespacial.	137
IV.4.1.7. Praxias.	137
IV.4.1.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas.	138
IV.4.2. Descripción global de las variables neuropsicológicas según el estado final del paciente.	139
IV.4.2.1. Tests breves de cribado.	139
IV.4.2.2. Evaluación de la capacidad funcional.	141
IV.4.2.3. Baterías integradas. Camcog.	141
IV.4.2.4. Atención y funciones ejecutivas.	142
IV.4.2.5. Memoria y capacidad visoconstructiva.	144
IV.4.2.6. Percepción visoespacial.	144
IV.4.2.7. Praxias.	145
IV.4.2.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas.	145
IV.4.3. Comparación inicial-final. Variables neuropsicológicas en el grupo “cohorte”.	146
IV.4.3.1. Test breves de cribado.	147
IV.4.3.2. Evaluación de la capacidad funcional.	148
IV.4.3.3. Baterías integradas. Camcog.	149
IV.4.3.4. Atención y funciones ejecutivas.	150
IV.4.3.5. Percepción visoespacial.	152
IV.4.3.6. Praxias.	152
IV.4.3.7. Manifestaciones neuropsiquiátricas.	153
IV.4.4. Pruebas neuropsicológicas incluidas en la segunda evaluación.	154
IV.4.4.1. Atención y funciones ejecutivas.	154
IV.4.4.2. Percepción visoespacial.	155
IV.4.4.3. Manifestaciones neuropsiquiátricas.	155
IV.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	155
IV.5.1. Fármacos administrados al grupo “cohorte” durante el estudio.	156
IV.5.2. Evaluación de las diferencias de medias entre el tratamiento farmacológico y el ítem 2 de la subescala I de la UPDRS <i>trastornos del pensamiento</i> , en el grupo “cohorte”.	157

IV.5.3. Evaluación de la correlación entre el tratamiento farmacológico y los ítems del NPI <i>alucinaciones y delirios</i>	159
V. DISCUSIÓN	161
V.1. SOBRE EL ESTUDIO.	163
V.2. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.	164
V.2.1. Cohorte inicial. Variables independientes.	164
V.2.2. Comparación de las variables independientes en los tres grupos.	166
V.2.3. Síntomas motores. Primera evaluación y comparación de los tres grupos.	167
V.2.4. Escalas UPDRS, Hoehn & Yahr y Schwab & England. Primera evaluación y comparación de los tres grupos.	168
V.2.5. Comparación de la escala UPDRS y el estadio H&Y entre primera y segunda evaluación.....	169
V.2.6. Estudio individualizado de puntuaciones de la subescala I de la UPDRS. Comparación de los tres grupos y comparación inicial - final del grupo “cohorte”.	169
V.3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	170
V.3.1 Primera evaluación neuropsicológica y comparación de los 3 grupos.....	170
V.3.1.1. Tests breves de cribado.	171
V.3.1.2. Evaluación de la capacidad funcional.	172
V.3.1.3. Baterías Integradas. Camcog.....	173
V.3.1.4. Pruebas específicas.....	175
V.3.1.5. Trastornos neuropsiquiátricos:	178
V.3.2. Resumen de la primera evaluación neuropsicológica.	180
V.3.3. Segunda evaluación neuropsicológica. Comparación inicial-final del grupo “cohorte”.	181
V.3.3.1. Tests breves de cribado.	182
V.3.3.2. Evaluación de la capacidad funcional.	182
V.3.3.3. Baterías Integradas. Camcog.....	183
V.3.3.4. Pruebas neuropsicológicas específicas.	183
V.3.3.5. Trastornos neuropsiquiátricos.	185
V.3.4. Resumen de la segunda evaluación neuropsicológica.	187
V.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.	187
V.4.1. Descripción del tratamiento farmacológico del grupo “cohorte” en primera y segunda evaluación.....	187
V.4.2. Asociación del tratamiento farmacológico con el ítem <i>trastornos del pensamiento</i> de la UPDRS y los ítems <i>alucinaciones y delirios</i> del NPI.	188
V.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	189
VI. CONCLUSIONES	193
VII. BIBLIOGRAFÍA	199

VIII. ANEXOS.....	223
ANEXO I. INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ ÉTICO.	225
ANEXO II. UPDRS.	226
ANEXO III. ESTADÍOS HOEHN Y YAHR.	233
ANEXO IV. ESCALA DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE SCHWAB & ENGLAND.	234
ANEXO V. ESCALA DE HACHINSKI.	235
ANEXO VI. MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC).	236
ANEXO VII. MINI-MENTAL-STATE EXAMINATION (MMSE).	238
ANEXO VIII. TEST DEL RELOJ.	239
ANEXO IX. ESCALA DE BLESSED.	240
ANEXO X. CAMCOG.	241
ANEXO XI. TRAIL MAKING TEST (TMT).	244
ANEXO XIII. CLAVE DE NÚMEROS.	254
ANEXO XIV. FLUENCIA FONÉMICA.	256
ANEXO XV. ALTERNANCIA GRÁFICA.	257
ANEXO XVI. FIGURA COMPLEJA DE REY.	258
ANEXO XVII. IMÁGENES SUPERPUESTAS.	260
ANEXO XVIII. JUICIO DE ORIENTACIÓN DE LÍNEAS.	261
ANEXO XIX. PRAXIAS CUBO.	262
ANEXO XX. NPI.	263
ANEXO XXI. ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN.	275
ANEXO XXII. YESAVAGE.	276
ANEXO XXIII. CONSENTIMIENTO INFORMADO.	277
ANEXO XXIV. REGISTRO DE FÁRMACOS.	278
ANEXO XXV. ÍNDICE DE TABLAS.	279

ABREVIATURAS

AD: Agonistas dopaminérgicos.

DCL: Deterioro cognitivo leve.

D-CL: Demencia por cuerpos de Lewy.

DE: Desviación estándar.

D-EP: Enfermedad de Parkinson con demencia.

DSR: Demential Rating Scale.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EP: Enfermedad de Parkinson.

FV: Fluencia verbal.

HCSC: Hospital Clínico San Carlos.

HDRS: Hamilton Depression Rating Scale.

H&Y: Hoehn y Yahr.

ICOMT: Inhibidores de la Catecol-o-metil-transferasa.

IMAO-B: Inhibidores de la Monoaminooxidasa B.

JOL: Juicio de orientación de líneas.

LD: Levodopa.

MEC: Mini Examen Cognoscitivo.

MID: Miembro inferior derecho.

MII: Miembro inferior izquierdo.

MMII: Miembros inferiores.

MMSE: Mini Mental State Examination.

MMSS: Miembros superiores.

MSD: Miembro superior derecho.

MSI: Miembro superior izquierdo.

NPI: Neuro Psychiatric Inventory.

PIGD: Postural instability and gait disorder.

PSP: Parálisis supranuclear progresiva.

PT: Puntuación típica.

Rey C: Copia figura compleja de Rey

Rey I: Recuerdo inmediato de la figura compleja de Rey.

Abreviaturas

Rey T: Recuerdo tardío de la figura compleja de Rey.

S&E: Escala Schwab & England.

TCSREM: Trastorno de conducta sueño REM.

TMT: Trail Making Test.

TRO: Test del reloj a la orden.

UPDRS: Unified Parkinson Disease Rating Scale.

RESUMEN

ESTUDIO DEL RENDIMIENTO NEUROPSICOLÓGICO, NEUROPSIQUIÁTRICO Y MOTOR EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

1. Introducción.

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad progresiva, crónica e incapacitante cuyos síntomas principales son el temblor de reposo, la rigidez y la bradicinesia, apareciendo en el transcurso del tiempo la inestabilidad postural. Las alteraciones cognitivas y del estado de ánimo son otra de las características de esta enfermedad, pudiendo constituir una de sus complicaciones más incapacitantes. Ni el deterioro cognitivo leve (DCL) ni la demencia (D-EP) son fáciles de definir ni de evaluar. Algunos autores describen el DCL como una fase premórbida de la demencia (Pigott et al, 2015) aunque no todos los pacientes evolucionan a D-EP. La prevalencia de la D-EP es de 20-40% (Aarsland, Anderson et al, 2001), siendo algunos de los factores de riesgo la edad avanzada al diagnóstico, los síntomas motores más graves, sobre todo los relacionados con el trastorno de la marcha y la inestabilidad postural, el deterioro cognitivo leve, la depresión, el déficit temprano en fluidez verbal, la aparición de alucinaciones o la escasa respuesta al tratamiento con levodopa (Emre, 2003).

El perfil de demencia en la EP es de tipo frontosubcortical, con déficits en las funciones atencionales y ejecutivas, mnésicas, visoespaciales, la fluidez verbal y las praxias.

La investigación se inició en el año 1999, planteándonos la evaluación de una cohorte de pacientes con EP mediante pruebas neuropsicológicas y su correlación con la imagen de la tomografía por emisión de fotones simples (SPECT), mediante la inyección intravenosa de un radiofármaco (^{99m}Tc -HMPAO) para evaluar el flujo sanguíneo

cerebral en diferentes áreas de la corteza cerebral y ganglios de la base. El seguimiento se pensó realizar a los 5 años de la primera evaluación.

Sin embargo, tras diferentes problemas y circunstancias, únicamente se pudo realizar la evaluación neuropsicológica, diseñando entonces el seguimiento a los 10 años de evolución, puesto que en este intervalo se podían obtener resultados más significativos respecto al desarrollo de la enfermedad.

2. Objetivo.

Se plantea analizar el rendimiento de los síntomas motores, neuropsicológicos y neuropsiquiátricos de una cohorte de 92 pacientes parkinsonianos con un seguimiento de 10 años.

3. Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio longitudinal con una media de diez años de evolución entre evaluaciones. En un primer momento, se seleccionó a la muestra de pacientes, que cumplieran los criterios de inclusión de diagnóstico de EP, respuesta clínica a la levodopa y ausencia de signos atípicos. Una vez seleccionados se realizó la primera evaluación, cuyas pruebas se detallan a continuación:

- Historia clínica, exploración neurológica.
- Evaluación motora con las escalas UPDRS, Hoehn y Yahr y Swchab & England.
- Pruebas neuropsicológicas y neuropsiquiátricas.
- Tratamiento farmacológico.

Transcurridos los 10 años se realizó la segunda parte del estudio. En el momento de la segunda evaluación, 29 pacientes seguían vivos y con posibilidad de ser reevaluados; 42 pacientes habían fallecido y a 21 pacientes no se les pudo realizar el seguimiento por distintas razones. Por tanto, de la cohorte inicial se obtuvieron tres grupos: grupo

“cohorte” con 29 sujetos, grupo “fallecidos” con 42 sujetos y grupo “perdidos” con 21 sujetos.

Se convocó a los 29 pacientes que pudieron realizar una segunda evaluación y finalmente se analizaron los resultados obtenidos.

4. Resultados.

Se obtuvieron resultados de la primera evaluación, la comparación de los tres grupos y la comparación entre la evaluación inicial y final.

En la evaluación inicial, las tareas que mostraron un peor rendimiento fueron las que evaluaron funciones ejecutivas, fluencia verbal, atención y alteración visoperceptiva en el reconocimiento de personajes y objetos. En la comparación de los tres grupos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en casi la totalidad de las pruebas, reflejando un peor rendimiento del grupo “fallecidos” y “perdidos”. Se observó una edad media mayor al diagnóstico y al comienzo de la evaluación en el grupo de “fallecidos”, siendo las dos únicas variables independientes que mostraron diferencias estadísticamente significativas. En las variables motoras, los grupos “fallecidos” y “perdidos” reflejaron un perfil de deterioro motor con alteración de la marcha, relacionado con el fenotipo PIGD.

La segunda evaluación mostró complicaciones motoras, con un aumento de las puntuaciones en las escalas UPDRS y H&Y. Se confirmó un peor rendimiento en todas las pruebas neuropsicológicas de la segunda evaluación en comparación con la primera. Las tareas más alteradas fueron las que evaluaban funciones ejecutivas, atención alternante, fluidez verbal y orientación de líneas. En el Inventario Neuropsiquiátrico se obtuvieron diferencias significativas en el ítem “alucinaciones”, hecho que pareció más relacionado con el DCL que con el efecto de los fármacos.

5. Conclusiones.

Nuestro estudio apoya los resultados de otras investigaciones sobre las alteraciones cognitivas en la EP, mostrando desde deterioro cognitivo leve hasta una afectación más grave compatible con el diagnóstico de demencia.

Las alteraciones que se hallaron coinciden con el perfil de deterioro frontosubcortical típico de esta enfermedad, afectando a las funciones ejecutivas, la memoria de evocación, la función atencional y visoespacial, la fluencia verbal y un componente apráxico relacionado con déficit disejecutivo.

También se relacionan la mayor edad al diagnóstico con la peor evolución motora y deterioro cognitivo.

SUMMARY

EVOLUTION OF THE MOTOR, NEUROPSYCHOLOGICAL AND NEUROPSYCHIATRIC PERFORMANCE IN A COHORT OF PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE.

1. Introduction.

Parkinson disease (PD) is a progressive, chronic and disabling condition whose main symptoms are resting tremor, rigidity and bradykinesia with postural instability appearing in the course of time. Cognitive and mood disorders are other features of this disease and these may constitute some of the most disabling complications. Mild cognitive impairment (MCI) or dementia (D-PD) are difficult to define and evaluate. Some authors describe the MCI as the premorbid phase of dementia, although not all patients progress to D-PD. The prevalence is 20-40% (Aarsland, Anderson et al, 2001) and some of the risk factors are older at diagnosis, more severe motor symptoms such as gait and postural disability, mild cognitive impairment, depression, early deficits in verbal fluency, hallucinations or poor response to levodopa (Emre, 2003).

The profile of dementia in PD is frontosubcortical type with deficits in attentional, executive, mnemonic and visospatial functions, verbal fluency and praxis. The investigation began in 1999, by posing the evaluation of a cohort of patients with PD using neuropsychological tests and their correlation with the image of single photon emission computed tomography (SPECT), by the intravenous injection of a radioactive drug (^{99m}Tc HMPAO) to evaluate cerebral blood flow in different areas of the cerebral cortex and basal ganglia. The follow up was thought to be performed at 5 years of the first evaluation.

Summary

However, due to several causes, just the neuropsychological assessment could be performed. On account of that, the follow up was designed at 10 years because in this interval more significant results could appear, regarding the development of the disease.

2. Objective.

To analyze the performance of the motor, neuropsychological and neuropsychiatric symptoms in a cohort of 92 patients with PD followed for 10 years.

3. Patients and methods.

A longitudinal study with an average of ten years of evolution between evaluations was designed. At first, we selected a sample of patients who met the inclusion criteria for diagnosis of PD, clinical levodopa response and no atypical signs.

Once selected the sample, the first evaluation was performed. These tests are detailed below:

- Medical history, neurological evaluation.
- Evaluation with the UPDRS, Hoehn &Yahr, and Schwab&England motor scales.
- Neuropsychological and neuropsychiatric tests.
- Pharmacotherapy.

10 years after, we carried out the second part of the study. At the time of the second evaluation, 29 patients could be reassessed; 42 patients had died and 21 patients were no longer available for the second part of the study due to several reasons. From the initial cohort three groups were obtained: the group “cohort” with 29 subjects, the group “died” with 42 subjects and the group “lost” with 21 subjects.

Therefore, 29 patients were able to take part in the second evaluation and we analyzed finally the results.

4. Results.

The first results of the evaluation were obtained, comparing the three groups and performing a comparison between initial and final evaluations.

In the initial evaluation, the test showed poorer performance when assessing executive function, verbal fluency, attention, and visoperceptive alteration in the recognition of characters and objects. Comparing the three groups, statistically significant differences were found in almost all tests, with a worse performance of the groups “died” and “lost”. An older age at diagnosis and at the beginning of the evaluation was observed in the group “died”, being the only two independent variables that showed statistically significant differences. In motor variables, the group “died” and “lost” reflected a profile of motor impairment with abnormal gait, PIGD related phenotype.

The second assessment showed motor complications with increased scores on scales UPDRS and Hoehn &Yahr. Poorer performance on all neuropsychological tests in the second assessment were showed when compared to those in the first assessment. The most affected were the tasks assessing executive function, alternating attention, verbal fluency and orientation of lines.

In the Neuropsychiatric Inventory significant differences in the item “hallucinations” were obtained, a fact that could be related to antiparkinsonism drugs or the MCI.

5. Conclusions.

Our study supports the results of other research on cognitive impairment in PD, showing form mild cognitive impairment to more severe involvement compatible with a diagnosis of dementia.

The found alterations match the typical profile of frontosubcortical deterioration of the disease, affecting executive functions, memory recall, visuospatial and attentional function, verbal fluency and an apraxic component related to dysexecutive deficit.

At an older age the diagnosis with the worst motor development and cognitive impairment are also related.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La enfermedad de Parkinson (EP) constituye una de las patologías degenerativas del Sistema Nervioso Central más frecuentes en la práctica clínica, después de la enfermedad de Alzheimer. Es una enfermedad progresiva, crónica e incapacitante cuyos síntomas principales son el temblor de reposo, la rigidez, y la bradicinesia (o lentitud de movimientos), apareciendo en el transcurso del tiempo la inestabilidad postural. El temblor es probablemente la disfunción motora más visible, aunque son la bradicinesia y la rigidez los síntomas motores más incapacitantes en las primeras etapas. Característicamente presenta un inicio asimétrico, que se va a mantener a lo largo de toda la evolución, y buena respuesta a la levodopa (LD), fármaco precursor de la dopamina. La edad de comienzo oscila desde los 40 a los 70 años, situándose generalmente el inicio por encima de los 50, aunque el pico máximo de incidencia está entre los 55 y 65 años (Lees et al, 2009). La rapidez de progresión y el tiempo de evolución son muy variables de unos pacientes a otros. Los datos sugieren que, en los pacientes jóvenes, el deterioro clínico es más largo y se acelera cuándo alcanza la fase avanzada, igualándose con los casos de inicio tardío. Parece que todos los enfermos de Parkinson en los últimos años de enfermedad presentan el mismo deterioro clínico independientemente de la edad en que se inició la enfermedad (Kehagia et al, 2010).

La EP se considera el prototipo de enfermedad causada por alteración de los ganglios basales. Desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por una degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra compacta que se proyectan al estriado (caudado y putamen). El déficit dopaminérgico nigroestriado secundario genera un aumento de las descargas inhibitorias del globo pálido interno sobre el tálamo, lo cual altera el estado funcional de la corteza cerebral, especialmente la corteza motora primaria y el área motora suplementaria.

Introducción

La disfunción de los ganglios basales en la EP provoca la mayor parte de los trastornos motores presentes en los pacientes. Son muy variados y afectan a diferentes niveles del control motor: Movimientos reflejos: rigidez; movimientos automáticos: hipocinesia y temblor, y movimientos voluntarios: bradicinesia (Micheli et al, 2006).

En la actualidad, se considera que los ganglios basales no son sólo un componente del sistema motor, como se creía antiguamente, sino que interaccionan con el sistema límbico y la corteza frontal, de ahí que se produzcan también trastornos afectivos y cognitivos.

La EP es una enfermedad de etiología desconocida, se cree que su origen es multifactorial, influyendo factores genéticos y ambientales. Sólo en algunos casos existen determinados genes cuyas mutaciones causan EP; es más frecuente no detectar antecedentes familiares, y suele corresponder con lo que se ha denominado EP esporádica (Jurado et al, 2013).

Además de los síntomas principales anteriormente nombrados (bradicinesia, rigidez, temblor e inestabilidad postural), los pacientes con EP pueden presentar otros síntomas motores de menor o nula respuesta a la levodopa (LD), así como síntomas no-motores que pueden manifestarse como trastornos digestivos, respiratorios, cardíacos, urinarios, sexuales, del habla y la comunicación y del sueño además de alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas con más repercusión en su calidad de vida (Micheli y cols, 2006). Algunos de estos síntomas no motores pueden manifestarse antes del diagnóstico clínico. Se reconocen como síntomas premotores y son la reducción de la capacidad olfatoria, la depresión, el estreñimiento y el trastorno de conducta del sueño REM (TCSREM).

Hay evidencias clínicas que sugieren que el comienzo de la afectación de la sustancia negra es muy anterior a las primeras manifestaciones motoras. Diversos estudios epidemiológicos de síntomas no motores sugieren que el periodo preclínico comenzaría al menos 20 años antes de que aparezcan los primeros síntomas motores que permiten el diagnóstico (Jurado et al, 2013).

I.2. DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (D-EP).

Clásicamente se consideraba que en la EP se conservaba el intelecto, pero actualmente no se duda de la existencia de trastornos cognitivos, aunque no están muy claras su prevalencia, tipo y causas. En las últimas décadas se ha identificado una frecuencia cada vez mayor de la demencia en la EP (D-EP) debido a la mayor supervivencia de los enfermos, y actualmente se sabe que es un fenómeno relacionado con la edad, los síntomas motores más severos con trastorno de la marcha e inestabilidad postural y la aparición de déficits cognitivos como la alteración de la fluidez verbal.

I.2.1. Epidemiología.

Las diferencias metodológicas y la falta de unanimidad en los criterios clínicos empleados en la definición de la demencia en la EP producen una gran variabilidad en los datos de prevalencia, hasta el punto de darse cifras tan dispares como el 2% al 93%. La mayoría de los autores coinciden en que la prevalencia de deterioro cognitivo es mayor en pacientes con EP (20 a 40%) que en población sin EP de la misma edad (Aarsland, 2001). Si las tasas de prevalencia más alta son correctas, la EP podría ser la segunda causa más común de demencia después de la Enfermedad de Alzheimer. Una persona que padezca EP tiene de dos a seis veces más probabilidades de desarrollar demencia que una persona sana (Marsder et al, 1994).

La incidencia de la D-EP es claramente más elevada que en la población general, siendo cuatro veces mayor de la esperada en un periodo de tres a cinco años (Mindham et al, 1982) y hasta seis veces mayor en pacientes con EP que en controles (Aarsland et al, 2001). Pigott, en su estudio de 2015, describió una cohorte de pacientes parkinsonianos con cognición normal al comienzo del estudio. La incidencia de deterioro cognitivo fue de 8,5% al año y de 47,4% a los 6 años. Además, la mitad de los pacientes que comenzaron con deterioro cognitivo en estos años evolucionaron a demencia en los 5 años posteriores (Pigott et al, 2015). En el Estudio Multicéntrico sobre Enfermedad de Parkinson de Sídney, se destaca la probabilidad de desarrollar demencia en enfermos con EP de hasta un 48 % a los 15 años y un 83 % tras 20 años de seguimiento (Hely et al, 2005).

I.2.2. Factores de riesgo.

En la revisión de la literatura se han relacionado diversos factores que predisponen a la demencia en la EP como son la mayor edad al inicio de la enfermedad y alcanzar una edad avanzada (Aarsland et al, 2001), tener menor nivel educativo (Glatt et al, 1996) o presentar un mayor deterioro motor en el momento del diagnóstico con predominio de la bradicinesia y alteraciones de la marcha (Aarsland et al, 2003).

También se consideran factores de riesgo la escasa respuesta al tratamiento dopaminérgico, manifestar depresión o deterioro cognitivo leve (Aarsland et al, 2003), confusión o psicosis mientras se recibe tratamiento con levodopa y la aparición precoz de alucinaciones relacionadas con fármacos (Aarsland et al, 2010). Otros autores sugieren factores como la presentación simétrica de la enfermedad o el tabaquismo y somnolencia diurna excesiva (Emre, 2003),

Con respecto a las funciones cognitivas, la fluencia verbal deficiente en las fases iniciales y la presencia de alteración disejecutiva se asocian de forma significativa a la D-EP (Levy et al, 2002).

Algunos autores han encontrado relación entre determinados factores genéticos y deterioro cognitivo de desarrollo más rápido (Williams-Gray et al, 2009).

Cabe destacar la edad de inicio de la EP como factor de riesgo relevante para el desarrollo de demencia. En un estudio poblacional se observó una prevalencia de 0% en pacientes menores de 50 años y 69% en los que tenían más de 80 años, relacionando la mayor prevalencia de demencia con el inicio más tardío de las manifestaciones motoras (Mayeux et al, 1992). En otro estudio, esta vez prospectivo, se mostró una prevalencia de demencia al cabo de 5 años del 17% en los pacientes que habían comenzado con la enfermedad antes de los 70 años y de 62% si había comenzado después de esta edad (Reid et al, 1996).

Además de la edad, la mayor severidad del deterioro motor predispone al deterioro cognitivo. Se estima que el riesgo de demencia en pacientes mayores y con sintomatología motora más grave es 9,7 veces mayor que los pacientes jóvenes con síntomas motores leves (Levy et al, 2002).

No hay unanimidad en la clasificación de subtipos motores en esta enfermedad. Algunos autores clasifican a los pacientes con perfil tremorígeno vs los de perfil PIGD-*Postural Instability and Gait Difficulty*-. Los pacientes con predominio de síntomas motores mediados por mecanismos no dopaminérgicos, como la marcha, la articulación del lenguaje y el control postural, se asocian a un riesgo mayor de deterioro cognitivo y demencia, frente a los pacientes con un perfil sintomático tremorígeno (Burns et al, 2006; Lees et al, 2009). Otros autores han descrito cuatro subtipos clínicos en la EP.

Los pacientes del subtipo 1 se caracterizan por la intensidad leve de los síntomas en todos los ámbitos en general, el subtipo 2 se caracteriza por mayor frecuencia y gravedad de las manifestaciones motoras, el subtipo 3 por la mayor gravedad en la inestabilidad postural y alteración de la marcha, deterioro cognitivo leve, disfunción autonómica, depresión y psicosis, sin complicaciones motoras severas y el subtipo 4 el caracterizado por afectación grave en todos los dominios. Los subtipos 3 y 4 son los que se relacionan con mayor probabilidad al desarrollo de demencia y mayor riesgo de mortalidad (Von Rooden et al, 2010).

I.2.3. Características del deterioro cognitivo y la demencia en la EP.

Entendemos por “cognición” las distintas capacidades mentales implicadas en el procesamiento y uso de la información: Atención, memoria, lenguaje, pensamiento abstracto, capacidades visoespaciales y capacidad de resolución de problemas, entre otras. En la EP, estas capacidades se pueden ver deterioradas en etapas iniciales de la enfermedad, incluso antes de que los síntomas motores se hayan manifestado, afectando en torno a un 25 % de los pacientes recién diagnosticados (Aarsland et al, 2005), aunque hay gran variabilidad de este porcentaje entre los distintos estudios.

Podemos definir el deterioro cognitivo leve (DCL) como una fase de transición a la demencia. El DCL puede pasar desapercibido al principio para el paciente y los familiares e incluso para el profesional, al ser alteraciones muy sutiles. En ocasiones ocurre que se observan déficits en sus capacidades sin que el paciente haya manifestado ningún problema. Con el paso del tiempo se va produciendo afectación en las actividades diarias, lo que provoca la queja del paciente y la consiguiente evaluación del profesional.

Casi todos los parkinsonianos experimentan alteraciones cognitivas en algún grado a lo largo de la enfermedad, no teniendo todos ellos una evolución a D-EP. Ciertos cambios son observados en algunos pacientes y en otros no, habiendo mucha variación interindividual.

Las personas diagnosticadas de EP tienen el doble de probabilidades de desarrollar deterioro cognitivo que las personas sanas. Entre el 20 y el 57% de los pacientes con EP presentan deterioro cognitivo de los 3 a los 5 primeros años tras el diagnóstico (Jurado et al, 2013). El perfil típico de deterioro cognitivo es de tipo frontoestriatal relacionado con la función dopaminérgica aunque se han estudiado alteraciones cognitivas también asociadas al sistema noradrenérgico y colinérgico.

La *Movement Disorders Society Task Force* ha propuesto los criterios diagnósticos de DCL en la EP atendiendo a los dominios afectados. Se clasifican en cuatro subtipos que representan las etapas previas de la D-EP. Éstos serían DCL amnésico o no amnésico según la afectación de la memoria y único dominio o multidominio, dependiendo del rendimiento significativamente bajo en una o varias de las funciones evaluadas (Litvan et al, 2012). Los estudios realizados en base a estos criterios obtuvieron resultados muy diversos. Por ejemplo, Aarsland, en un estudio comunitario en el que se evaluaron función ejecutiva, atención, memoria y función visoespacial, encontró un 75,3 % de pacientes con DCL único dominio frente a un 24,7 % multidominio, siendo el 43% de tipo no amnésico único dominio frente a 32,3% amnésico único dominio. Biundo en su estudio concluyó que la memoria y la atención fueron las funciones más afectadas (Biundo et al, 2014) y Pfeiffer describió un 92% de pacientes con afectación multidominio (Pfeiffer et al, 2014). Algunos problemas que se han encontrado con la clasificación son los puntos de corte de desviación estándar para determinar DCL único dominio o DCL multidominio, ya que no se pueden generalizar a todos los pacientes.

Además, hay que tener en cuenta el nivel de funcionamiento premórbido que puede influir en las pruebas neuropsicológicas, por lo que debería incorporarse a la evaluación una entrevista clínica y una evaluación del funcionamiento cognitivo premórbido.

Por lo tanto, el diagnóstico de DCL sigue siendo complicado. Factores como las diferencias metodológicas, la variedad de criterios clínicos y pruebas neuropsicológicas, los distintos diseños y tamaños muestrales empleados, hacen que no se tenga todavía un perfil definido del deterioro cognitivo en la EP.

Lo que diferencia el DCL de la demencia es que ésta última produce una interferencia en las actividades diarias del enfermo, ocasionando un déficit funcional considerable. La demencia en esta enfermedad es evidente en muchos casos desde edades muy tempranas (Aarsland et al, 2009). Su inicio es insidioso por lo que a veces al paciente o la familia le cuesta explicar los primeros signos de disfunción.

La evolución de la D-EP es progresiva. En un estudio prospectivo sobre la evolución de la D-EP durante 4 años, se observó que la media anual de disminución de la prueba Mini Mental State Examination (prueba de cribado para la evaluación cognitiva global) en pacientes con D-EP fue de 2,3 puntos frente a 1 punto en sujetos con EP sin demencia, una cifra similar a la de los pacientes de EA (Aarsland, 2004).

Pigott afirma que la transición de la cognición normal a DCL ocurre “frecuente y rápidamente”. Este autor analiza algunas variables como predictoras de la progresión de deterioro cognitivo a demencia como, por ejemplo, el sexo masculino, el aumento de puntuación en las escalas motoras UPDRS (Unified Parkinson disease Rating Scale) y Hoehn y Yahr, la larga evolución de la EP, la presencia de depresión y peores puntuaciones en la DRS (Dementia Rating Scale) de Blessed (Pigott et al, 2015).

Hoy en día se considera que la D-EP afecta a dos o más dominios cognitivos y refiere posibles alteraciones en atención y funciones ejecutivas, en el recuerdo libre de la información y en la función visoespacial, todas ellas alteraciones más de tipo frontosubcortical.

En este tipo de demencia se conservan múltiples funciones cognitivas pero se deterioran otras como la velocidad de procesamiento o el mantenimiento y codificación de la información, dando lugar a un síndrome caracterizado por la bradifrenia, la pérdida mnésica sobre todo en la evocación de la información almacenada, y alteración del estado de ánimo, con síntomas depresivos y apáticos. Sin embargo, se observa la ausencia de apraxia, afasia y agnosia, típicas de la demencia cortical, cuyo ejemplo más característico es la EA. La D-EP parece menos severa y de evolución más lenta que la demencia cortical (Tirapu et al, 2011).

En la Tabla 1 se muestran las diferencias entre la demencia cortical y subcortical.

Tabla 1. Diferencias entre demencia cortical y subcortical. Modificada de Tirapu (Tirapu et al, 2012).

FUNCIÓN	DEMENCIA CORTICAL	DEMENCIA SUBCORTICAL
Lenguaje	Afasia	Preservado en general
Memoria <ul style="list-style-type: none"> - Evocación - Reconocimiento - Procesamiento - Procedimental 	Alterada Poco efectiva Poco efectiva Intacta	Alterada Preservada Preservada Alterada
Visopercepción Cálculo Funciones ejecutivas	Alteración grave Acalculia Deterioro en función del resto de funciones intelectuales	Alteración leve Relativamente preservada Más alterada que el resto de las funciones intelectuales
Velocidad de procesamiento de la información Personalidad y humor	Normal Falta de introspección Depresión poco frecuente	Disminuida Introspección preservada Depresión y apatía
Funciones motoras <ul style="list-style-type: none"> - Articulación lenguaje - Velocidad motora - Postura - Marcha 	Normal hasta fases avanzadas Normal hasta fases avanzadas Normal hasta fases avanzadas Normal hasta fases avanzadas	Disartria inicial Lentitud Rigidez Anormal

En la tabla 2 se muestran las características más significativas de la demencia en la EP.

Tabla 2. Características de la Demencia en la EP. Modificada de Giannuala (Giannuala, 2010)

CARACTERÍSTICAS DE LA D-EP.
<p>Inicio insidioso y progresión lenta.</p> <p>Bradipsiquia o enlentecimiento en la velocidad de procesamiento de la información.</p> <p>Alteración del nivel de conciencia.</p> <p>Déficits ejecutivos en planificación, organización, acceso a la información, resolución de problemas, búsqueda de estrategias.</p> <p>Déficits en la atención alternante, selectiva, sostenida, focalizada.</p> <p>Déficits visoespaciales en análisis, orientación, dirección, percepción y construcción visoespacial.</p> <p>Alteraciones de memoria en aprendizaje de información nueva, recuerdo libre y aprendizaje procedimental. El reconocimiento se mantiene preservado y la memoria mejora con el uso de claves externas o pistas.</p> <p>Alteraciones del lenguaje como fluidez verbal, hipofonía, disartria, taquifemia, micrografía, anomía y problemas en la comprensión y sintaxis de oraciones complejas.</p> <p>Cambios en el estado de ánimo: ansiedad, depresión apatía y falta de motivación.</p> <p>Síntomas psicóticos: alucinaciones generalmente visuales, complejas, con sensación de presencia o visiones de personas, animales u objetos.</p> <p>Hipersomnia y trastornos de conducta de sueño REM (TCSREM).</p>

El diagnóstico de demencia en la enfermedad de Parkinson puede complicarse por varias razones. No existen biomarcadores diagnósticos fiables todavía para el deterioro de determinadas funciones cognitivas, como el lenguaje, por lo que puede confundirse con las complicaciones motoras propias de la enfermedad. Además es difícil diferenciar si el deterioro de las actividades de la vida diaria, factor necesario para diagnosticar demencia, es debido al déficit cognitivo o a la disfunción motora. Además, los efectos adversos del tratamiento farmacológico también pueden confundir el diagnóstico. Por todo ello, imprescindible utilizar una batería de test neuropsicológicos y

neuropsiquiátricos adecuada para poder hacer un diagnóstico acertado. El examen neuropsicológico debe incluir pruebas sensibles a la disfunción ejecutiva y pruebas de memoria que diferencien los déficits de almacenamiento de la información con déficits de recuperación de la información almacenada. Los subtest que exploran sobre todo las funciones frontales (test de programación de secuencias, test de interferencia, tareas de memoria de trabajo) arrojan más datos en deterioro frontosubcortical. La exploración debe incidir especialmente en la valoración de atención, funciones ejecutivas, memoria y habilidades visoespaciales, y hay que tener en cuenta que la evaluación de múltiples funciones complejas obliga a dedicar gran cantidad de tiempo por paciente, los cuales suelen mostrar signos de deterioro cognitivo en la evaluación neuropsicológica bastante constantes y precoces.

Muchas de las alteraciones cognitivas que aparecen en la EP tienen que ver con el déficit dopaminérgico y su influencia en la alteración del procesamiento cognitivo sometido al lóbulo frontal. El prototipo de deterioro cognitivo asociado a la EP es un síndrome disejecutivo frontal el cual tiene distintos perfiles de deterioro y una progresión a demencia variable.

A continuación pasamos a describir las funciones cognitivas más afectadas en la EP.

I.2.3.1 Atención y funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas agrupan los procesos mentales implicados en la elaboración de respuestas cognitivas y conductuales ante estímulos cambiantes. La integridad de esta función depende de que las conexiones en el córtex prefrontal estén intactas. En esta categoría se incluyen funciones como velocidad de procesamiento de la información, generación de nuevos conceptos, flexibilidad mental, capacidad de iniciar y mantener

una tarea mental y de inhibir una respuesta o la capacidad de resolver problemas y planificar estrategias, entre otras.

La sintomatología frontal provoca en los pacientes parkinsonianos dificultad para controlar y regular el aprendizaje, lo que supone problemas en el manejo de la información reciente y el cambio de los procesos mentales anteriores por otros nuevos (Heindel et al, 1989). Esto impide solucionar situaciones nuevas y mantener y organizar secuencias de acciones, por la dificultad de evocación de la información. Así, las personas con EP pueden tener problemas en situaciones que requieren elección de estrategias, mejorando cuando se les ofrece ayuda externa (Bondi et al, 1993).

Otros síntomas disejecutivos que se manifiestan son la pérdida de la flexibilidad mental, la dificultad de alternar la atención de un estímulo a otro, la afectación de la capacidad de planificación y de abstracción y la alteración de la fluidez verbal (Emre, 2003).

Pruebas como el test Stroop, ponen de manifiesto los problemas que presentan estos enfermos con la generación y control de los procesos mentales automáticos, apareciendo el fenómeno de interferencia en fases tempranas de la enfermedad (Henik et al, 1993).

El déficit en la memoria de trabajo en la EP se considera también un componente disejecutivo pues, tras la retención de información después de un periodo de tiempo corto, es necesario manejarla cognitivamente. Se ve implicado el circuito córtico-talámico-cortical que transcurre por la corteza prefrontal dorsolateral. Algunos estudios muestran afectación en fases iniciales y en pacientes sin demencia, presentando alteración en pruebas de memoria de trabajo visoespacial, pero manteniendo preservada la memoria de trabajo verbal (Owen, 2004; Galtier et al, 2009).

El deterioro de las funciones atencionales es una característica precoz e importante en los pacientes parkinsonianos, lo que les dificulta la realización de determinadas tareas

que suponen un esfuerzo en esta función (Brown et al, 1988). Hay muchos datos que confirman la alteración atencional en los pacientes con y sin demencia. En la D-EP se ve alterada la capacidad de concentración y se producen fluctuaciones del nivel atencional, aunque estas fluctuaciones no suelen aparecer en la EP sin demencia (Ballard et al, 2002). Sin embargo, se encuentran preservadas las tareas de atención verbal simples, aun cuando los pacientes estén en un estado avanzado de la enfermedad.

Podemos evaluar la función atencional con los test que miden el tiempo de reacción, los cuales dejan patente que estos pacientes tienen malas puntuaciones si la tarea requiere únicamente el uso de los recursos atencionales internos, y estas puntuaciones mejoran si se utilizan claves externas. Además, se manifiesta alteración de la vigilancia y una reducción de la velocidad de procesamiento de información, mostrando dificultades en la toma de decisiones que se plasma en una latencia de respuesta más prolongada.

Como ya se ha comentado, la disfunción frontal ejecutiva muestra una clara relación con el desarrollo de demencia asociada a la EP, por lo que es importante la utilización de una batería de pruebas neuropsicológicas adecuada para detectar la alteración de estas funciones en las etapas iniciales y valorar su deterioro progresivo.

Hay muchas pruebas que ayudan a evaluar este déficit. El Trail Making Test, el Test Stroop o la prueba de Clave de números, para valorar funciones como velocidad de procesamiento, atención alternante o flexibilidad mental; la prueba de dígitos inversos o el paradigma Stenberg para la memoria de trabajo; la fluidez verbal para el acceso a la memoria semántica; la Torre de Hanoi o el Test de la anillas para evaluar planificación.

I.2.3.2. Memoria.

Las complicaciones mnésicas en la EP se relacionan con la disfunción de vías activadoras de proyección de la corteza que ocasionan alteración atencional y

disejecutiva y, en menor grado, con la alteración intrínseca de las vías anatómicas de entrada de la información (estructuras corticales temporomediales y límbicas) más perjudicadas en la EA (Cahn-Weiner et al, 2002; Noé et al, 1999). La alteración mnésica más evidente corresponde al recuerdo libre de información aprendida. Los pacientes con D-EP almacenan correctamente la información, a diferencia de la EA, pero no pueden acceder a ella de manera adecuada. El problema mnésico tiene que ver, por tanto, con la memoria activa, relacionada con el control atencional interno y la generación de estrategias que permitan recordar el material aprendido (Brown et al, 1990). Este hecho tiene que ver con la alteración atencional y de funciones ejecutivas, comentada anteriormente. Si en las pruebas se ofrece alguna ayuda, como estímulos alternativos para la elección del adecuado (prueba de reconocimiento) o claves semánticas, el recuerdo mejora.

El aprendizaje o capacidad de registro también está alterado, como consecuencia del trastorno atencional y disejecutivo, pero claramente en menor grado que en la EA. La memoria remota y el reconocimiento de información previa se muestran preservados, pero hay déficit en la memoria a corto plazo y el recuerdo verbal demorado (Jurado et al, 2013). Es posible que si la tarea contiene sobre todo material verbal y depende de circuitos que almacenan la memoria semántica, ésta quede preservada mucho tiempo, mientras que otros aspectos de la memoria implícita dependan más de la comunicación de los ganglios basales con la corteza prefrontal y se alteren en estadios más iniciales (Heindel et al, 1989).

Breen, en un estudio sobre la memoria de recuerdo y reconocimiento comparando pacientes con EP y un grupo de controles, encontró un claro deterioro en las tareas de recuerdo libre en los pacientes con EP. Recordaban más palabras en su orden original los controles, mostrando el grupo de pacientes su incapacidad para usar estrategias

efectivas para el manejo de la información. Este hecho, se relaciona con la lentitud de procesamiento y la alteración ejecutiva. No se hallaron diferencias significativas en las tareas de reconocimiento entre ambos grupos (Breen, 1993). También Pillon, estudió la alteración de la memoria visoespacial con pacientes de “novo” (recién diagnosticados y todavía no medicados), obteniendo bajo rendimiento en tareas mnésicas de ubicación de imágenes pero manteniendo preservada la memoria de material verbal, siempre que no hubiera depresión asociada (Pillon et al, 1997).

Apollonio describió los déficits de memoria implícita y explícita en pacientes con EP con y sin demencia, encontrando deterioro en las pruebas de memoria explícita en relación con el esfuerzo requerido por la tarea. Así, los pacientes sin demencia tuvieron dificultades con las tareas de recuerdo libre, mientras que los pacientes con demencia mostraron problemas con el recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento. Sin embargo, ninguno de los dos grupos mostró deterioro en memoria implícita -en tareas de identificación de un fragmento de imagen o palabra-. Por tanto, concluye que los déficits de memoria en la EP incluyen, principalmente, aspectos estratégicos conscientes, con dificultades de búsqueda en la memoria a largo plazo (Apollonio et al, 1994).

Otro estudio sobre la memoria de reconocimiento de rostros y de palabras, mostró que los pacientes tuvieron dificultad en el reconocimiento de caras pero no hubo alteración cuando los estímulos a reconocer eran palabras, reflejando una afectación muy temprana en la memoria de reconocimiento de caras en estos pacientes (Cousins et al, 2000).

Es, por lo tanto, muy importante el examen de la función mnésica para diferenciar entre la presencia de EA o demencia vascular junto con la EP (Bothe et al, 2010). En fases avanzadas de la EP, la memoria se afecta significativamente.

I.2.3.3. Función visoespacial.

La visopercepción es la capacidad que nos permite reconocer y discriminar los estímulos, interpretar, atribuir y asociar lo que vemos a ciertas categorías ya conocidas e integrarlo al conocimiento que ya poseemos. Mediante esta función cognitiva se analiza, comprende y maneja el espacio en el que vivimos en varias dimensiones (2D y 3D). Estos procesos incluyen imágenes y navegación mental, percepción de la distancia y profundidad, así como la construcción visoespacial. También nos permiten estimar la distancia y la profundidad.

Como en la evaluación de otras funciones cognitivas, los estudios sobre la función visoespacial en la EP han mostrado resultados contradictorios, debido a las diferencias metodológicas y la diversidad de criterios en la evaluación de las pruebas neuropsicológicas (Peréa-Bartolome, 2001).

Las funciones visoespaciales representan el nivel más complejo de procesamiento visual realizado por el cerebro, estando alterados, en esta enfermedad, los circuitos cortico-subcorticales que intervienen en ellas (Davidsdottir et al, 2005). Así, se manifiestan déficits en una gran variedad de habilidades, en las que interviene la percepción y codificación de la información no verbal y su procesamiento integrado en relación con el resto de información almacenada en el cerebro (Robles, 2006).

Según algunos estudios, en los pacientes con EP existe deficiencia dopaminérgica en los cuerpos geniculados laterales y la retina, alteración de los circuitos cortico-subcorticales anteriores (circuitos fronto-subcorticales) y posteriores (corteza occipital y ganglios basales que proyectan a corteza parietal y temporal), lo que contribuye a que se produzca una disfunción muy variada de la percepción y el procesamiento visoespacial. Es decir, la alteración visoespacial no sólo se debe a la implicación

directa de los circuitos cortico-subcorticales temporales y parietales - que intervienen en funciones visoperceptivas y visoconstructivas-, sino también a los síntomas frontales disecutivos que crean problemas para la organización secuencial de éstas (Ruiz-Sánchez de León et al, 2005). Se han evidenciado alteraciones en múltiples pruebas, por ejemplo, en orientación de líneas o ángulos en el espacio, orientación con respecto al propio cuerpo, seguimiento de rutas, percepción de figuras ocultas, apareamiento de figuras y test constructivos (Micheli, 2006).

Según algunos autores, entre los pacientes con EP, la alteración visoespacial se hace patente cuando la enfermedad ha avanzado y cuando se asocia con demencia (Levin et al, 1991). Éstos, hacen una revisión de las alteraciones visoespaciales agrupándolas en cinco categorías: síntesis y análisis visual, reconocimiento facial, juicio de dirección, orientación y distancia, praxis de construcción y atención espacial (Levin et al, 1992). Entre sus resultados, encontramos déficits en las tareas de rotación mental de objetos y reconstrucción de objetos con significado, en pacientes en etapas más avanzadas. Sin embargo, los pacientes en fases tempranas de la enfermedad tienen esta tarea preservada. El reconocimiento de caras y la praxia constructiva de dibujos, se muestran alterados desde fases iniciales de la enfermedad, empeorando con su evolución. Los pacientes en fases tempranas obtienen peores resultados que los controles en la prueba de reconocimiento de caras. Esta prueba, se considera que tiene un componente ejecutivo ya que implica la capacidad de análisis, razonamiento y deducción, por lo que podría explicar su alteración temprana debido al déficit ejecutivo manifiesto en las fases iniciales de la enfermedad (Cousins et al, 2000).

I.2.3.4. Lenguaje.

Esta función se altera menos en la EP que en la EA. Sin embargo, al existir un déficit de la velocidad de procesamiento de la información, se reduce la producción verbal,

observándose la dificultad para encontrar palabras y construir frases. Al reducirse la fluidez verbal semántica y fonémica, se evidencian problemas para nombrar acciones o actividades (Piatt et al, 1999). Esta disminución de la fluidez verbal, es más intensa en la EP que en la EA, ya que se encuentran alteradas algunas estructuras de los ganglios basales que forman parte de los circuitos que intervienen en el manejo léxico-semántico, como el globo pálido interno (Whelan et al, 2004). Las dificultades para encontrar palabras y la falta de fluencia, relacionan la alteración de esta función con el déficit ejecutivo, al verse implicadas las estrategias de búsqueda de información empleadas por el paciente. Jacobs, investigó los cambios cognitivos más tempranos en la EP concluyendo que, la fluidez verbal fue una de las alteraciones cognitivas afectadas en las primeras etapas de la enfermedad, lo que puede actuar como una característica distintiva la fase preclínica de la D-EP (Jacobs et al, 1995).

Otras alteraciones del lenguaje, como una leve anomia (dificultad para nombrar palabras), disminución del lenguaje espontáneo y alteración de la comprensión de mensajes complejos, es frecuente en fases avanzadas de la enfermedad.

En la EP predomina la disartria, de tal manera que articulan las palabras más lentamente y de forma menos intensa. La disfonía se manifiesta con una voz monótona y débil. También se observa deterioro en la capacidad de iniciar el habla, seguido de taquifemia (alteración de la fluidez en la que se habla a gran velocidad de forma desordenada y confusa), defectos que tienen que ver con las manifestaciones motoras de la enfermedad (Goberman, 2005) La tartamudez o palilalia aparecen en fases avanzadas con o sin demencia, tanto en fase “*on*”, es decir, estando bajo los efectos del tratamiento, como en fase “*off*”. Estos síntomas se relacionan directamente con el control motor del habla y factores lingüísticos (Benke et al, 2000).

Asimismo, el tratamiento farmacológico con LD y agonistas dopaminérgicos (AD) puede influir en la fluidez verbal de estos pacientes (Brusa et al, 2003).

I.2.3.5. Praxias

Los pacientes con EP pueden tener apraxia, especialmente los que tienen mayor deterioro cognitivo, pero no es una característica de esta enfermedad. Las apraxias abarcan funciones mentales como la memoria de programación motora, funciones ejecutivas y visoespaciales (Zadikoff et al, 2005). Aunque la apraxia se ha relacionado con déficits corticales, la disfunción de la porción subcortical de las vías de conexión cortico-corticales, puede provocar también su aparición. Por eso, esta alteración se observa en muchos pacientes con enfermedades de predominio subcortical, como la EP o la parálisis supranuclear progresiva (PSP). En la EP se manifiesta más la apraxia ideomotora transitiva o de objeto, que la intransitiva, únicamente gestual (Leiguarda, 2001). Las apraxias constructiva e ideatoria posiblemente sólo sean patentes en D-EP, debido al aumento del deterioro cognitivo global (Noé et al, 1999).

I.2.4. Resumen

Dentro de los síntomas no motores de la EP, tienen gran relevancia las alteraciones cognitivas que se manifiestan en los pacientes en mayor o menor medida, siendo un factor determinante en la repercusión funcional de la vida diaria.

Son muchos los dominios cognitivos afectados, resumiendo los más notables a continuación.

Tabla 3: Alteraciones cognitivas más significativas en la EP. Modificada de Muñíz (Muñíz, 2012).

FUNCIÓN COGNITIVA	ALTERACIÓN EN LA EP
FUNCIONES EJECUTIVAS	Velocidad de procesamiento de la información Organización y planificación de tareas Resolución de problemas Generación de nuevos conceptos Fluencia verbal Flexibilidad mental Inhibición de respuesta Acceso a la información aprendida Inhibición de respuesta
ATENCIÓN	Atención selectiva Atención alternante Tiempo de reacción Control atencional
MEMORIA	Memoria de trabajo verbal Memoria de recuerdo Memoria de trabajo visoespacial Memoria explícita Aprendizaje procedimental
PERCEPCIÓN VISOESPACIAL	Reconocimiento facial Análisis y síntesis visual Juicio de orientación, dirección y distancia Praxias constructivas Localización y orientación espacial
LENGUAJE	Fluidez verbal semántica Fluidez verbal fonémica Espontaneidad en el habla Comprensión y producción de frases complejas

I.3. ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS ASOCIADAS A LA EP.

La EP se acompaña de una serie de alteraciones del estado de ánimo, motivacionales, emocionales y conductuales. La falta de iniciativa y la ansiedad son síntomas habituales en estos pacientes, pero es la depresión el principal trastorno.

Las alteraciones psiquiátricas influyen de manera relevante en la calidad de vida tanto del enfermo como de sus cuidadores y la capacidad de respuesta depende mucho de cada paciente (Karlsen et al, 1999).

Estas alteraciones están asociadas a la disfunción cerebral propia de la EP. Pueden verse alteradas determinadas áreas cerebrales, como locus coeruleus, núcleos de rafe y el área

tegmental ventral, produciéndose carencias en las proyecciones de dopamina mesocorticolímbica y las proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas mesocorticales.

La ansiedad, la depresión, la apatía o los síntomas psicóticos, se relacionan con la mayor severidad de la enfermedad, revelando su ocurrencia conjunta, a menudo, en un mismo paciente. Así, el reconocimiento de los síntomas cuando uno de ellos haya sido identificado, puede ayudar a un diagnóstico precoz y un tratamiento más temprano.

I.3.1. Depresión.

La depresión en la EP se caracteriza por síntomas de disforia, irritabilidad, apatía y pesimismo. Este trastorno, repercute negativamente sobre la capacidad funcional y cognitiva del enfermo. De esta manera, si el paciente se muestra más deteriorado de lo que correspondería al estadio evolutivo de la enfermedad, habrá sospechas de la concurrencia de depresión u otra complicación (Starkstein et al, 1990).

Se distingue de otros trastornos depresivos por presentar mayor ansiedad y escasos pensamientos autolesivos (Cummings, 1992). Suele manifestarse más en enfermos con deterioro cognitivo asociado y es frecuente que la depresión preceda a los síntomas motores. Frecuentemente, aparece en fases tempranas de la enfermedad. Los pacientes pueden sentirse irritables, cansados y con malestar, prolongándose este periodo antes de que aparezcan otros síntomas más evidentes (Rubin, 1994).

Se estima que la depresión se produce en los pacientes con EP en un 40% (Cummings, 1992) aunque, según otros autores, los síntomas depresivos han sido confirmados hasta en un 90% (Micheli et al, 1998).

Parece que el sexo femenino, el inicio precoz de la EP y estar en fases avanzadas de la enfermedad se relacionan con la manifestación de este trastorno (Castro et al, 2004).

Además, es más común en pacientes con fenotipo rígido-acinético que con perfil tremorígeno (Cummings, 1992).

Aproximadamente, la mitad de los pacientes deprimidos tienen un diagnóstico de depresión mayor y la otra mitad, de distimia. Varios autores, examinaron el predominio de depresión mayor y distimia en pacientes con un perfil de temblor, rigidez y bradicinesia frente al perfil rígido-acinético. La distimia se presentó de forma similar en los dos grupos, mientras que la depresión mayor mostró un predominio significativo en los pacientes con un perfil rígido-acinético. Además, la bradicinesia se mostró como el síntoma extrapiramidal más correlacionado con la escala de depresión de Hamilton. La asociación más significativa se observa entre depresión mayor y el perfil sintomático rígido-acinético (Starkstein et al, 1998). Este autor, también estudió a un grupo de pacientes con EP para describir la asociación de trastornos afectivos, déficits cognitivos y alteraciones en las actividades de la vida diaria. Los pacientes con depresión mayor, mostraron peor estado funcional y cognitivo y mayor deterioro motor posterior, según los estadios de Hoehn y Yahr, que los pacientes con depresión leve o sin depresión (Starkstein et al, 1992).

Algunos de los síntomas depresivos pueden ser reactivos al diagnóstico de la enfermedad, pero se cree que, en su mayor parte, la afectación se debe a la falta de los neurotransmisores en circuitos que conectan estructuras subcorticales y cortezas prefrontal y límbica. Los pacientes deprimidos, tienen mayor disfunción en el lóbulo frontal y mayor participación de los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos que los pacientes con EP no deprimidos (Cummings, 1992). Varios autores, describen la depresión como síntoma característico de la demencia frontosubcortical (Gotham et al, 1986; Marsden et al, 1994). Sin embargo, para otros la depresión constituye una

reacción emocional a la disfunción ocasionada en la vida diaria por la EP (Lang et al, 1989).

Se han evaluado pacientes con síntomas motores claramente manifiestos de la EP, comparándolos con pacientes que padecían alguna discapacidad física o enfermedad crónica - como atrofia muscular o paraplejia - evaluándolos con la escala de depresión de Hamilton. La puntuación fue significativamente mayor en los pacientes con EP. En este estudio, se concluyó que la depresión no es sólo un trastorno reactivo a la enfermedad, sino que tiene que ver con el déficit dopaminérgico (Ashley et al, 1976).

Un estudio sobre las funciones cognitivas en la EP, mostró que la depresión mayor en los pacientes se asociaba a déficits significativos en las tareas cognitivas específicas. Además, los trastornos cognitivos relacionados con el lóbulo frontal, pueden ser el resultado de la interacción entre los factores neuropatológicos de la EP y el mecanismo de depresión mayor. Los resultados reflejaron que los pacientes con EP sin depresión puntuaban peor en los test de fluidez verbal y atención auditiva, mientras que los pacientes con EP deprimidos mostraban déficits más severos en tareas de razonamiento abstracto (Kuzis et al, 1997).

Hay que tener en cuenta que síntomas como la fatiga, la falta de concentración, la bradipsiquia, la disfunción sexual y los problemas de sueño, pueden relacionarse con la EP o con la depresión. Estas coincidencias dificultan el diagnóstico, pudiendo confundir la una con la otra. Siempre que un paciente con EP muestre apatía, falta de apetito, alteración de sueño o sexual, debe investigarse si existe una depresión asociada.

I.3.2. Ansiedad.

Las estimaciones sugieren que hasta un 40% de los pacientes con enfermedad de Parkinson experimentan ansiedad, estando muy relacionada con la depresión. Algunos

autores, defienden que no es una reacción psicológica de adaptación a la enfermedad, sino más bien un hecho asociado a los cambios neuroquímicos propios de la EP (Richard et al, 1996). Sin embargo, el miedo a caerse o la imposibilidad de control motor, sobre todo en situaciones sociales, además de los problemas en el día a día propios de la enfermedad, provocan reacciones de ansiedad importantes. Los síntomas motores empeoran en presencia de este trastorno. Así, el temblor postural y de acción, pero no el de reposo, se relacionan con la ansiedad en un elevado número de pacientes (Macías, 2006).

Al coexistir habitualmente la ansiedad y la depresión, se ha debatido sobre la posibilidad de que hubiera un subtipo de depresión específico en la EP, por su alto grado de comorbilidad (Walsh et al, 2001). Gil, mostró en un estudio que no había correlación con la ansiedad y la edad del paciente, el sexo, la edad al comienzo de la enfermedad o los años de escolaridad. Sin embargo, encontró correlación entre la depresión y la ansiedad (Gil et al, 1992).

Según Walsh o Lambert, los trastornos de ansiedad en la EP pueden agruparse en trastornos de pánico, trastornos fóbicos o ansiedad generalizada (Walsh et al, 2001; Lambert et al, 2002). Menza, estudió que la ansiedad generalizada se manifiesta en población con EP en tasas más elevadas en comparación con otras enfermedades incapacitantes y con la población general (Menza et al, 1993).

En la EP, hay evidencia de déficits en el sistema noradrenérgico central, aunque la serotonina y la dopamina son también neurotransmisores implicados (Richard, 2005). Diversos autores, comentan que existen factores genéticos que pueden provocar los síntomas depresivos y ansiosos. Ciertos polimorfismos del gen que codifica la proteína que transporta la serotonina en su recaptación, reducen su actividad y determinan una

mayor incidencia de ansiedad y depresión en los enfermos de Parkinson (Menza et al, 1999).

Aún considerándose un dominio neuropsiquiátrico independiente y predominante en algunos pacientes, este trastorno está infradiagnosticado (Kulisevsky et al, 2008). Síntomas como el insomnio, la sudoración, la rigidez y los bloqueos el tartamudeo dificultan el diagnóstico de la ansiedad frente a la EP.

La mayoría de las veces, la ansiedad y los ataques de pánico coinciden con el bloqueo motor. Más de la mitad de los pacientes con fluctuaciones motoras tienen ansiedad e irritabilidad que, con frecuencia, también es fluctuante. La agitación y los ataques de pánico son más frecuentes en las fases avanzadas, sobre todo asociados al estado de fin de dosis del fármaco o estado “*off*”. Al estudiar a un grupo de pacientes, sometidos a una amplia gama de fluctuaciones para observar los cambios en los estados “*on*”-“*off*”, Quinn, observó síntomas de pánico, ansiedad y depresión en los periodos “*off*” (Quinn, 1998). En pacientes tratados con LD se observan cambios de humor asociados con la ansiedad, pudiendo ir seguidos de episodios hipomaniacos (Menza et al, 1990). Esto puede ser debido a cambios bruscos de los niveles de dopamina en los ganglios basales (Raudino, 2001).

Queda por determinar si la ansiedad en la EP es un trastorno del estado depresivo subyacente, un subtipo particular de depresión o un trastorno psiquiátrico independiente.

La relación entre ansiedad y demencia no está clara. Parece no haber evidencia de asociación entre estos trastornos (Richard, 2005).

I.3.3. Apatía.

La apatía es un síndrome comportamental por disfunción del proceso que origina los actos inducidos por estímulos externos o los propios. Su prevalencia oscila entre el 16 y el 48% (García Ramos et al, 2010). Levy, divide a la apatía en tres subtipos: emocional, cognitiva y auto-activación. Este autor, explica que cada uno de los tres grupos de mecanismos responsables de la apatía podría deberse a disfunciones de distintos territorios de la corteza prefrontal y los ganglios de la base. El subtipo emocional, podría deberse a una alteración en la corteza prefrontal órbito medial, que a su vez puede repercutir en el área límbica de los ganglios basales (estriado ventral y pálido ventral); el subtipo cognitivo, a una alteración de la corteza prefrontal lateral y las áreas dorsales del núcleo caudado y globo pálido y, por último, el subtipo de auto-activación, a una alteración de la corteza prefrontal dorsomedial y globo pálido interno.

La apatía emocional se define como una reducción de los comportamientos dirigidos por objetivos propios, debido a la incapacidad de asociar señales afectivas y emocionales con los actos en curso. La alteración entre afecto y comportamientos-actos puede producir apatía, bien por la reducción de la voluntad de llevarlos a cabo o la incapacidad de acabar las tareas, o bien por la imposibilidad de evaluar las consecuencias de los actos futuros (Robert et al, 2008).

La apatía cognitiva se refiere a una disminución de los comportamientos o actos dirigidos por objetivos propios por la alteración de las funciones cognitivas necesarias para elaborar los planes de acción para llevarlos a cabo. Esas funciones están agrupadas con el nombre de funciones ejecutivas. Los pacientes pueden estar apáticos por la alteración de la memoria de trabajo (aquella encargada de mantener el recuerdo de los actos en curso) o por la dificultad en generar nuevas normas y estrategias o por la dificultad de cambiar desde un acto o un proceso mental a otro (Zgaljardic et al, 2007).

La apatía por disfunción en la autoactivación se describe como la dificultad en iniciar las acciones y los pensamientos automotivados, aunque se mantiene la capacidad de iniciar los actos motivados por estímulos externos. Es el subtipo de apatía más severa. El problema se debe a la imposibilidad de alcanzar el umbral de activación necesario para los actos cuando el sujeto actúa por un impulso interno voluntario y no basado en respuestas automáticas a la percepción externa (Levy et al, 2006; García Ramos, 2010).

Starkstein et al, estudiaron la frecuencia de apatía en una muestra de pacientes con EP y otros síntomas como la depresión y la ansiedad. Los resultados obtenidos mostraban que la apatía en los pacientes con o sin depresión estaba asociada a déficit cognitivos específicos, como fluencia verbal y tiempo de respuesta. Este autor concluyó que la apatía era frecuente en la EP y se asociaba a disfunción cognitiva (Starkstein et al, 1992).

Un estudio sobre la influencia de la apatía en la calidad de vida de los pacientes concluyó que éste es un síntoma frecuente en la EP, que puede asociarse u ocurrir de modo independiente de la depresión, afecta la calidad de vida de los individuos y podría asociarse con alteraciones en las funciones ejecutivas, debido al compromiso de los circuitos frontosubcorticales (Bottini et al, 2009).

I.3.4. Síntomas psicóticos.

Los síntomas psicóticos son menos frecuentes que los afectivos en la EP se ha estimado una prevalencia del 8% al 40% (Grossi et al, 2005). Es probable que aparezcan ideas delirantes o alucinaciones, con más frecuencia en el avance de la enfermedad.

Las alucinaciones pueden ser simples o ir acompañadas de delirios. Suelen aparecer en una cuarta parte de pacientes con EP, asociándose habitualmente a trastornos del sueño como terrores nocturnos, sueños vívidos o pesadillas. A veces se producen

Introducción

alucinaciones menores como sensación de presencia o ver pasar a un animal. Pueden ser más o menos estructuradas, en general suelen ser visuales (30%), frente a las auditivas (3%) y las táctiles (1%) (Cummings, 1998).

La edad avanzada, el tratamiento farmacológico, la depresión, la presencia de deterioro cognitivo, la alteración de la fluidez verbal o de las funciones ejecutivas parecen factores de riesgo para que aparezca las alucinaciones (Grossi et al, 2005). El proceso degenerativo de la EP afecta a gran número de estructuras fuera del sistema nigroestriado de regulación motora; entre ellas se encuentra el núcleo basal de Meynert, que constituye la principal fuente de neuronas colinérgicas con proyección a la corteza cerebral y a otras estructuras límbicas. Esta deficiencia colinérgica contribuye a la aparición de deterioro cognitivo y síntomas psicóticos, más marcado en pacientes que toman medicamentos anticolinérgicos. La mayor o menor presencia de patología cortical (presencia de cuerpos de Lewy, placas seniles u ovillos neurofibrilares), y la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos de corteza límbica, se encuentran en el origen de estos síntomas. En la EP, las alucinaciones visuales son más frecuentes en las fases más avanzadas de la enfermedad; si apareciesen síntomas psicóticos, sobre todo alucinaciones visuales, en estadios iniciales, o muy poco tiempo tras el inicio del tratamiento dopaminérgico, debe considerarse el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy. En los pacientes con D-EP, las alucinaciones son más frecuentes que en la EA. En todo caso, la aparición de alucinaciones visuales, sea en el momento que fuere, apoya la existencia de una gran cantidad de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral (Williams et al, 2005).

En un estudio para ver la influencia de las alucinaciones en el estado cognitivo de pacientes parkinsonianos no dementes, se observó que los pacientes con alucinaciones mostraron menor rendimiento en las tareas que exploraban funcionamiento ejecutivo,

por lo que el déficit disejecutivo puede ser considerado factor de riesgo para el desarrollo de la alucinaciones en pacientes con EP sin demencia (Grossi et al, 2005).

I.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EP.

En este apartado se describen brevemente los fármacos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad, por su influencia en la mejoría de síntomas motores y no motores así como su riesgo de efectos colaterales, que pueden motivar desencadenamiento o empeoramiento de síntomas previos, con mayor frecuencia en los aspectos cognitivo y psiquiátrico de los pacientes. Para el tratamiento inicial de la EP no hay un fármaco de primera elección. La elección depende de variables como la clínica, la edad, el estilo de vida y las preferencias del paciente.

Los fármacos que quedan recogidos como parte del tratamiento de los pacientes de este estudio son:

I.4.1. Levodopa (LD).

Es un aminoácido aromático, precursor de la dopamina, que es el principal neurotransmisor deficitario en la EP. En su forma de administración tradicional (liberación inmediata), su vida media es corta (aproximadamente 90 minutos), y se absorbe en el intestino delgado. Pasa a través de la barrera hematoencefálica, es captada por las neuronas y se convierte en dopamina por la acción enzimática de la dopadescarboxilasa. Finalmente, se produce la liberación sináptica de la dopamina generada de la LD (Nutt, 2008).

El tratamiento con LD compensa el déficit dopaminérgico que produce la mayoría de los síntomas motores de la EP, lo que mejora la sintomatología motora. Pero la duración del efecto de la LD se reduce con el tiempo y su uso se ensombrece con el desarrollo de complicaciones motoras (fluctuaciones y discinesias) que pueden llegar a ser

invalidantes y reducir la calidad de vida del paciente. En general, cuando los síntomas de la EP progresan o aparecen las complicaciones motoras en un paciente tratado con LD, se añade una medicación para evitar el aumento de la dosis de LD (López, 2012).

Es el fármaco más eficaz para controlar los síntomas motores característicos de la EP, tanto en la etapa inicial como en la enfermedad avanzada, siendo uno de los que mejor tolera la población anciana, aunque puede provocar náuseas, vómitos e hipotensión ortostática al principio (Olanow, 2009). La LD, sobre todo en los pacientes con deterioro cognitivo, pueden provocar alucinaciones visuales, sobre todo por la noche, confusión y delirios o psicosis con contenido paranoide. Otra complicación es la somnolencia diurna y el insomnio durante la noche. Sus efectos adversos motores son las fluctuaciones y las discinesias. Las fluctuaciones de la respuesta motora, suelen aparecer tras los primeros cinco años de tratamiento con LD y reducen la calidad de vida de los pacientes debido a los periodos sin efecto de la medicación (“*off*”). A veces aparece taquifemia (unir las palabras unas con otras al hablar rápidamente).

I.4.2. Agonistas Dopaminérgicos (AD).

Son fármacos capaces de estimular los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Se clasifican en dos grupos según la estructura química de la que derivan: los ergóticos y los no ergóticos.

- AD no ergóticos: pramipexol, ropinirol, rotigotina, apomorfina.
- AD ergóticos: bromocriptina, pergolida, cabergolina, lisurida.

Los AD han demostrado un efecto beneficioso sobre los síntomas motores como tratamiento único en los estadios iniciales o con la LD en la EP avanzada, aunque el beneficio motor es mayor asociado a LD (García, 2009). El uso de AD se asocia con un menor riesgo de desarrollar complicaciones motoras en comparación con la LD, solo en

los primeros años de tratamiento. Sus efectos secundarios son semejantes a los de la LD. Además se asocian con complicaciones como somnolencia, conductas adictivas o alucinaciones. Algunos pacientes, con más frecuencia varones con EP de inicio joven, pueden presentar “síndrome de disregulación dopaminérgica” que consiste en tomar compulsivamente dosis excesiva de medicación, y “*punding*” o repetición de una tarea como coleccionar, ordenar, montar y desmontar, este último más frecuente en pacientes más mayores.

I.4.3. Inhibidores enzimáticos (MAO-B y COMT).

I.4.3.1. IMAO-B (Inhibidores de la monoaminoxidasa B).

Las monoaminoxidasas (MAO) son enzimas que catalizan la oxidación de las monoaminas. Hay dos tipos: MAO A y MAO B. Los dos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) utilizados actualmente en la EP son la selegilina y la rasagilina. Estos fármacos inhiben selectivamente la MAO-B, lo que bloquea el metabolismo de la dopamina estriatal.

Selegilina: Se suele utilizar en monoterapia para la fase inicial de la EP. Produce una mejoría de los pacientes en fases iniciales, pero no hay estudios que demuestren su eficacia en las fases avanzadas.

Rasagilina: La rasagilina también es un IMAO-B utilizado en fases iniciales de la enfermedad en monoterapia pero no tiene tantos efectos secundarios como la selegilina. Hay estudios que afirman que la rasagilina además de mejorar los síntomas motores, mejora los síntomas no motores del Parkinson (Rascol et al, 2011). Además se ha demostrado que la rasagilina es eficaz para las fluctuaciones motoras que aparecen con el fin de dosis.

I.4.3.2. ICOMT (Inhibidores de la Catecol-O-Metil-Transferasa).

Los ICOMT se administran conjuntamente con LD ya que conduce a una prolongación de los niveles plasmáticos de ésta. Son eficaces en el tratamiento de las fluctuaciones motoras que aparecen con el fin de dosis. La tolcapona es más potente ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que la entacapona no tiene esta capacidad y sólo actúa a nivel periférico.

La asociación LD-tolcapona es útil en la EP en estadios avanzados con fluctuaciones motoras por deterioro fin de dosis, así como la entacapona. Este fármaco no previene la aparición de discinesias, aunque podría retrasar la aparición de fluctuaciones motoras (Stocchi et al, 2010)

La asociación tolcapona o entacapona a LD es útil en la EP para reducir las fluctuaciones motoras por deterioro fin de dosis. No previenen la aparición de discinesias, pero sí retrasan la aparición de fluctuaciones motoras, como parece demostrado con la entacapona (Stocchi et al, 2010).

I.4.4. Amantadina.

La amantadina (hidrocloruro de 1-adamantadina) tiene un efecto antiparkinsoniano, aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción. Mejora síntomas como rigidez, temblor y trastorno postural ya sea como monoterapia o asociada a LD (Parkes et al, 1971; Bauer et al, 1974). También se ha demostrado su eficacia para reducir las discinesias -movimientos excesivos o alterados de alguna parte del cuerpo (Venhagen et al, 1998). Entre sus efectos secundarios se encuentran ansiedad, insomnio, sedación, estreñimiento, alucinaciones, cefalea, sequedad de boca, ideas paranoides y confusión entre otras (Bruguera et al, 2009). Por tanto, es un fármaco eficaz en monoterapia y administrado con LD para mejorar los síntomas motores y reducir las discinesias.

I.4.5. Fármacos Anticolinérgicos.

Los anticolinérgicos actúan sobre los receptores muscarínicos. Se piensa que la principal función de su mecanismo de acción es corregir el desequilibrio entre la acción dopaminérgica y la colinérgica estriatal (Comella et al, 1995). Algunos de estos fármacos pueden bloquear la captación de dopamina en el sistema nervioso central. El trihexifenidilo es el más utilizado en la EP. Algunos anticolinérgicos han demostrado beneficios en los síntomas como el temblor de reposo, temblor postural, rigidez y postura (Cubo Delgado et al, 2009) aunque el beneficio es menor que con la LD y tiene varios efectos secundarios, como por ejemplo, el aumento de las discinesias, náuseas, vómitos, visión borrosa, pérdida de memoria, psicosis, alucinaciones. Por tanto, se recomienda utilizar asociado generalmente a la LD, en pacientes jóvenes sin déficit cognitivo (Santos García, 2013).

I.5. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA ESFERA COGNITIVA, AFECTIVA Y CONDUCTUAL.

Como ya se ha comentado, la alteración bioquímica principal de esta enfermedad es el déficit dopaminérgico. El tratamiento con LD es de gran ayuda ya que la mayoría de los pacientes responden muy bien al fármaco, aunque después de varios años de tratamiento comienzan, en aproximadamente el 50 % de ellos, a darse fluctuaciones motoras, y en un porcentaje menor, complicaciones psiquiátricas (Cummings, 1992).

La introducción de la LD para el tratamiento de estos pacientes provoca en ocasiones diversos trastornos cognitivos y psiquiátricos secundarios. Los efectos de la LD y los AD sobre el sistema mesolímbico se consideran la razón principal. A continuación, pasamos a detallar dichos efectos.

I.5.1. Deterioro cognitivo

Algunos autores opinan que la introducción de LD para compensar el déficit dopaminérgico estriatal puede producir efectos perjudiciales sobre ciertas estructuras como la corteza prefrontal cuando el equilibrio dopaminérgico en esta estructura está preservado, provocando alteraciones en las pruebas ejecutivas tras la administración del fármaco (Poewe et al, 1991). Sin embargo, otros autores piensan que en los pacientes con EP, la LD puede mejorar, no influir o empeorar las funciones ejecutivas o la memoria (Kulisevsky et al, 2001). Postulan que se pueden diferenciar tres patrones dentro de la respuesta cognitiva a los fármacos dopaminérgicos, en función del nivel de disminución de la concentración de dopamina en córtex prefrontal y núcleos basales. Se clasificarían en relación a la respuesta positiva, negativa o neutra de las funciones cognitivas tras la administración del LD:

-Paciente con EP leve al inicio de la enfermedad. Se observa durante el primer año una mejoría cognitiva, sobre todo en algunas tareas frontales, y más tardía en otras como memoria y habilidades visoconstructivas.

-Pacientes con respuesta estable a la LD: El fármaco no modifica el rendimiento cognitivo.

-Pacientes con respuesta fluctuante: son los pacientes más sensibles a los cambios en los niveles plasmáticos de LD. La dosis para conseguir beneficio motor interfiere en el proceso de regulación atencional y ejecutivo, lo que supone un empeoramiento de tareas complejas y otras más simples.

Otros autores, como Kehagia, describieron la “hipótesis de la sobredosis dopaminérgica” para explicar la heterogeneidad de las disfunciones ejecutivas en la EP. Así, comentan que la terapia dopaminérgica puede mejorar funciones cognitivas en

estos pacientes tales como la flexibilidad mental o la memoria de trabajo, y empeorar otras como la capacidad de tomar decisiones, el aprendizaje inverso o la realización de secuencias motoras, ya que los medicamentos dopaminérgicos pueden afectar a estructuras neurales intactas y alterar funciones asociadas a estas estructuras. Así, cuando los pacientes con EP en tratamiento con LD están sin efecto de la medicación (“*off*”), su desempeño en tareas como aprendizaje inverso y secuencias motoras (secuencia nudillo-canto-palma) es óptimo, funciones que dependen del estriado ventral; mientras que las funciones que dependen del sistema frontoestriatal dorsal, como las tareas de flexibilidad mental, se benefician con el efecto de la medicación (“*on*”). Así mismo, estos autores intentan explicar la heterogeneidad de la disfunción ejecutiva como causa de la afectación de otros sistemas de neurotransmisión como el sistema noradrenérgico y el colinérgico además del nigroestriado.

Hay que considerar también la fase “*on*” y “*off*” de la medicación. Como se comentó anteriormente, el estado “*off*” provoca cambios en el estado de ánimo del paciente y su estado motor, lo que puede influir en el rendimiento en las tareas atencionales o ejecutivas.

I.5.2. Trastornos psiquiátricos.

Por lo general, la LD mejora el estado de ánimo del paciente. Los pacientes con la enfermedad ya avanzada pueden sufrir cambios en el estado de ánimo, mejoría de la depresión en los estados “*on*” y aumento en los periodos “*off*”. Tanto la LD como la amantadina, la bromocriptina y el pramipexole han demostrado cierta eficacia en los síntomas depresivos (Corrigan et al, 2000).

Introducción

La ansiedad crónica, trastornos de pánico, agitación y síntomas fóbicos son frecuentes. Los cuadros ansiosos y de agitación se relacionan con el final del beneficio de la dosis de LD inicio, del periodo “*off*” (Walsh et al, 2001).

Sobre el control de impulsos, el síndrome de disregulación dopaminérgica, ya comentado anteriormente, provoca la necesidad subjetiva del paciente de incrementar la dosis de LD, con un claro patrón de abuso que no tiene que ver con el deseo de controlar los síntomas motores. Va acompañado generalmente de trastornos emocionales y de conducta (Pezzella et al, 2005). El “*punding*” también descrito, muy relacionado con el síndrome de disregulación dopaminérgica, es más frecuente en pacientes con altas dosis de medicación dopaminérgica, y puede darse tanto con monoterapia de AD o en combinación con LD. Estos pacientes tienen alterada la función del lóbulo frontal, por eso no son capaces de controlar la respuesta automática de los mecanismos de selección (Evans et al, 2004).

Las alucinaciones, delirios y síntomas psicóticos son muy frecuentes con los fármacos antiparkinsonianos. Todos ellos son susceptible de inducir o empeorar síntomas psicóticos, por orden de frecuencia: anticolinérgicos, amantadina, inhibidores enzimáticos, AD y la propia LD. La aparición de síntomas psicóticos tras iniciar el tratamiento es un factor de riesgo para el desarrollo de D-EP. Los síntomas psicóticos aparecen más frecuentemente en pacientes con alteraciones psiquiátricas previas o con mayor alteración motora, cognitiva o anímica (Aarsland et al, 1999). Los AD producen psicosis más frecuentemente que la LD y esta psicosis producida por AD es debida a la sobreestimulación dopaminérgica en los sistemas mesolímbico y mesocortical (Cummings, 1999).

La psicosis inducida por LD se puede dar al comienzo del tratamiento, con alta incidencia en población con historia psiquiátrica previa, o tras varios años de tratamiento, y en este caso las complicaciones psiquiátricas previas son raras.

I.5.3. Trastornos sexuales.

En muchos casos el interés sexual en estos pacientes aumenta al comenzar con el tratamiento dopaminérgico, al mismo tiempo que se produce la mejoría de la actividad motora (Cummings, 1991). En estos pacientes pueden aparecer conductas sexuales anómalas y suelen estar relacionadas con tratamiento con LD y otros fármacos antiparkinsonianos. La hipersexualidad patológica se puede clasificar dentro de los trastornos del control de impulsos muy relacionado con el uso de fármacos AD (Voon et al, 2011).

I.5.4. Trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño asociados al tratamiento tienen una alta frecuencia en la EP; uno de cada cinco pacientes tiene somnolencia diurna excesiva, debido al tratamiento y a la enfermedad (Tolosa et al, 2004). Las parasomnias, por ejemplo los sueños vívidos, aparecen con frecuencia al comienzo del tratamiento con LD, fármaco que también tiene que ver con el comienzo de los terrores nocturnos. Cuando un paciente con EP tiene deterioro cognitivo, la aparición de ensoñaciones patológicas puede ser un signo anunciador del inicio de alucinaciones inducidas por el tratamiento dopaminérgico.

La pérdida de efecto de los fármacos antiparkinsonianos durante la noche produce fragmentación del sueño, especialmente en los pacientes más avanzados (García, 1998). Algunos autores piensan que los trastornos del sueño son el primer síntoma de complicación psiquiátrica en los pacientes con tratamiento de LD o AD, pero pasan desapercibidos hasta que comienzan las alucinaciones. Así, al estudiar los trastornos del

sueño que se producían en el transcurso del tratamiento crónico con LD, observaron que éstos eran una de las quejas más frecuentes en los pacientes (un 74%) y estos trastornos tendían a hacerse más intensos según se iba aumentando el tratamiento y se acompañaban de periodos de somnolencia diurna (Nausieda et al, 1982).

I.6. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Al comienzo, en el año 1999, este estudio fue planteado con el objeto de validar el SPECT en el diagnóstico de la demencia en la EP frente a los test neuropsicológicos. Se pretendía evaluar a una cohorte de pacientes con enfermedad de Parkinson mediante una batería de pruebas neuropsicológicas y relacionar el patrón clínico del deterioro cognitivo obtenido de esta evaluación con las alteraciones de flujo sanguíneo cerebral regional, medido mediante el SPECT, en diferentes áreas de la corteza cerebral. Por último, hacer un seguimiento a los 5 años de estos pacientes nuevamente mediante la valoración neuropsicológica y la imagen del SPECT.

Sin embargo, y debido a distintos motivos, no pudo realizarse el SPECT a un buen número de pacientes por lo que se obtuvieron únicamente los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Así, se decidió realizar la segunda parte de este estudio 10 años después, ya que se consideró que este periodo de tiempo arrojaría resultados más valiosos y significativos sobre la progresión de la enfermedad, no existiendo en ese momento ningún estudio publicado de esta duración en nuestro país. El examen neuropsicológico sufrió alguna modificación con el paso del tiempo, al incluirse pruebas que las investigaciones publicadas durante el intervalo de 10 años señalaron como relevantes para la evaluación de funciones alteradas en la EP, en concreto la prueba de fluencia verbal y la prueba de juicio de orientación de líneas para función visoespacial. Asimismo, se eliminaron algunas de las pruebas incluidas en un

primer momento, por su extensión o por repetir la valoración de determinadas variables.

II. OBJETIVOS

Objetivos

Objetivo primario

- Estudiar la evolución en el tiempo de la enfermedad de Parkinson en la esfera cognitiva y motora.

Objetivos secundarios

- Evaluar el rendimiento neuropsicológico en una cohorte de pacientes y su relación con la propia enfermedad.
- Evaluar la existencia de factores que se relacionen con el mayor riesgo de deterioro cognitivo y/o alteraciones neuropsiquiátricas.
- Evaluar los fármacos empleados y su posible influencia en la esfera cognitiva y psiquiátrica.
- Valorar la influencia del fenotipo motor en la progresión de la disfunción cognitiva.

Objetivos

III. PACIENTES Y MÉTODOS.

III.1. INTRODUCCIÓN.

Para llevar a cabo el estudio, se inició a finales del año 1999 la evaluación de pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson idiopática, según un muestreo de oportunidad, de ambos sexos, que acudían a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos (HCSC), con tiempo de evolución de la enfermedad entre 1 y 10 años. Tras un periodo de 10 años -como se especifica posteriormente con mayor precisión- se decidió reevaluar a los mismos pacientes para valorar y cuantificar cambios evolutivos.

III.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.

III.2.1. Selección de la muestra.

Estudio longitudinal de 10 años de evolución, con enfermos de Parkinson de etiología idiopática. Se tomaron como sujetos de estudio a 92 pacientes según un muestreo de oportunidad, de ambos sexos, diagnosticados de Enfermedad de Parkinson Idiopática que acudieron a la Unidad de Trastornos del Movimiento del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos. La actividad de la Unidad garantizaba las expectativas del tamaño muestral.

III.2.2. Periodo de estudio.

Se inició en el año 1999, con seguimiento de una media de 10 años. El periodo de reclutamiento del estudio comenzó el 13 de octubre de 1999, finalizando el 25 de abril del 2000. En este periodo se realizó la primera evaluación a los 92 pacientes. La segunda evaluación se efectuó entre el 29 de marzo de 2010 y el 2 de octubre de 2011, siendo la cohorte en ese momento de 29 pacientes.

Así, para la realización de nuestro estudio, se llevó a cabo una primera evaluación clínica y neuropsicológica a 92 pacientes. Transcurridos 10 años, se realizó una nueva

evaluación que se aplicó a 29 pacientes. Otro grupo de 42 pacientes habían fallecido en el periodo intermedio de 10 años, y no fue posible evaluar a 21 pacientes por pérdida de seguimiento, a causa del deterioro cognitivo y/o motor, cambio de domicilio o de seguimiento médico en otro hospital u otras circunstancias.

III.2.3. Criterios de inclusión.

El grupo de pacientes reclutados debían cumplir criterios clínicos para diagnóstico de enfermedad de Parkinson, que se resumen en los siguientes:

1. Diagnóstico de Enfermedad de Parkinson Idiopática.
 - Se requería presencia durante un año o más de al menos dos de los siguientes signos: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia, siendo uno de ellos bradicinesia. (Hugues et al, 1992; Hugues et al, 1993)
 - Respuesta clínica positiva a la levodopa.
2. Ausencia de signos clínicos atípicos (Stamelou et al, 2015), así como ausencia de alteraciones en TAC craneal de enfermedad vascular cerebral y Escala de Hachinski con puntuación < 5. (Hachinski et al, 1974).

III.2.4. Criterios de exclusión.

1. Pacientes que no cumplían criterios clínicos de enfermedad de Parkinson Idiopática, o presentaran lesiones, observadas a través de los estudios de neuroimagen, debido a otras enfermedades neurológicas.
2. Pacientes con enfermedades neurológicas que cursan con parkinsonismo: traumatismo craneal, tumores, accidentes cerebrovasculares, exposición a tóxicos o fármacos.
3. Existencia de hipotensión ortostática marcada y de aparición precoz en la evolución (disminución de >30 mmHg al pasar de posición supina a bipedestación).

4. Pacientes con enfermedad vascular cerebral, evaluados mediante la escala de Hachinski, y con puntuación ≥ 5 .
5. Pacientes con enfermedad terminal o enfermedades sistémicas o neurológicas graves que pudieran interferir con la evaluación de la patología en estudio.
6. Alcoholismo o drogadicción activa.
7. Pacientes en los que no fuera posible la realización de una valoración neuropsicológica adecuada (importante deterioro en los órganos de los sentidos, nivel educativo bajo...).
8. Pacientes en los que no fuera posible la realización de un seguimiento adecuado.

III.3. MÉTODO DE ESTUDIO.

III.3.1. Estudio clínico

En el estudio, los pacientes fueron evaluados mediante:

- Historia clínica y exploración física general y neurológica. Se recogieron datos epidemiológicos como antecedentes familiares y personales, así como escolarización.
- Valoración de la disfunción motora mediante escalas clínicas habituales como Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) y Estadios Hoehn y Yahr (H&Y).
- Valoración de la capacidad en las actividades de la vida diaria mediante la Subescala funcional de Blessed (DRS) y Escala Schawb & England (S&E).
- Recogida de todos los fármacos utilizados, con ajuste terapéutico óptimo para los pacientes, antes de su inclusión en el estudio. Los fármacos que interferían en la esfera cognitiva y no eran imprescindibles para el manejo terapéutico del paciente, fueron suspendidos al menos dos meses antes de su inclusión en el estudio y posterior evaluación.

- Escala de Hachinski para valorar factores de riesgo vascular. Fueron excluidos los pacientes que presentaban una puntuación de 5 puntos o más.
- Protocolo de pruebas neuropsicológicas para evaluar diferentes funciones cognitivas.
- Los sujetos se evaluaron en fase “on”, es decir, al menos 40 minutos después de la administración de los fármacos antiparkinsonianos, para así poder realizar de manera óptima la evaluación neuropsicológica, neuropsiquiátrica y motora.

III.3.2. Descripción de las variables independientes evaluadas (datos epidemiológicos).

- Edad. Variable cuantitativa (años).
- Sexo. Variable cualitativa (V= varón/ M= mujer).
- Nivel de escolarización. Variable cualitativa.
(Analfabeto /lee y escribe /mínimos /primarios /secundarios /superiores).
- Edad en la primera evaluación. Variable cuantitativa (años).
- Edad al diagnóstico. Variable cuantitativa (años).
- Tiempo de evolución inicial. Variable cuantitativa (medida en años desde aparición EP hasta el momento de la primera evaluación clínica del estudio)
- Antecedentes familiares. Variable cualitativa (No/Parkinson/temblor).
- Antecedentes neurológicos. Variable cualitativa. Describe si el paciente tuvo enfermedades neurológicas previas al estudio (si/no).
- Antecedentes sistémicos. Variable cualitativa. Describe si el paciente tuvo enfermedades sistémicas importantes previas al estudio (si/no).
- Antecedentes farmacológicos. Variable cualitativa. Describe si el paciente tomó fármacos bloqueantes dopaminérgicos en los años previos al estudio (si/no).
- Escala Hachinski <5: variable cualitativa (si/no).

III.3.3. Descripción de los fármacos antiparkinsonianos.

Para la recogida del tratamiento farmacológico se utilizó una plantilla en la que se registraron los fármacos antiparkinsonianos administrados y su dosificación, en ambos momentos del estudio (Anexo XXIV).

III.3.4. Evaluación de las variables motoras.

Las variables motoras fueron evaluadas mediante las siguientes escalas:

III.3.4.1. Escala Unificada para la Enfermedad de Parkinson. Unified Parkinson's Disease Rating Scale –UPDRS (Fahn et al, 1987) Anexo II.

A) Descripción de la prueba.

Es la escala internacionalmente aceptada para la valoración de síntomas en la EP, útil para la evaluación en cada momento clínico y permite seguir el curso longitudinal de la enfermedad. Dispone de muchos estudios de fiabilidad, además de correlacionar de forma adecuada con la mayoría de las escalas, incluyendo la escala Hoehn y Yahr. Su fiabilidad intraobservador es buena, tanto en los estadios iniciales como en los estadios avanzados de la EP. La versión completa de la UPDRS está compuesta por cuatro subescalas que evalúan: Subescala I) “Estado mental, conducta y humor”; subescala II) “Actividades básicas de la vida diaria”; subescala III) “Exploración de aspectos motores” y subescala IV) “Complicaciones del tratamiento”.

Para la valoración clínica de la EP en el presente estudio se evaluaron únicamente las 3 primeras subescalas:

- La subescala I “Estado mental, comportamiento y estado de ánimo” está compuesta por los ítems: Alteración del intelecto, trastorno del pensamiento, depresión y motivación-iniciativa; cada uno de ellos puede ser puntuado de 0 a

4 (siendo “0” puntuación equivalente a estado normal y “4” la peor puntuación), y una puntuación máxima total de los ítems que engloba 16 puntos.

- La subescala II “Actividades de la vida diaria” evalúa 13 ítems: Lenguaje, salivación, deglución, escritura, cortar alimentos y manejar cubiertos, vestido, higiene, dar vueltas en la cama y ajustarse ropa de cama, caídas, “congelación al caminar”, dificultad para la marcha, temblor y síntomas sensoriales relacionados con la enfermedad. Cada uno de ellos se puede puntuar de 0 a 4 puntos y la puntuación máxima de esta subescala es 52 puntos.
- La subescala III “Exploración de aspectos motores” evalúa 17 ítems: Lenguaje, expresión facial, temblor de reposo en MMSS, temblor de reposo en MMII, temblor de acción o postural de las manos, rigidez (axial, en MMSS y en MMII evaluada individualmente); para evaluación de bradicinesia: Golpeteo de los dedos, abrir-cerrar puños, movimientos rápidos alternantes de MMSS y agilidad con los MMII. Los últimos ítems evalúan signos de afectación axial como son: Levantarse de la silla, postura, marcha, estabilidad postural, bradicinesia e hipocinesia globales. Se puntúa también cada ítem de 0 a 4 y la máxima puntuación en la subescala es 68.

Las actividades básicas que contiene en la subescala II son muy específicas para la enfermedad de Parkinson. La cantidad total de puntos puede ser 159, dónde 159 representa incapacidad total y 0 ninguna incapacidad.

B) Ejecución y puntuación.

Esta escala fue evaluada mediante una entrevista realizada por una neuróloga de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico San Carlos.

III.3.4.2. Escala de estadios de Hoehn & Yahr- H&Y (Hoehn et al, 1967) Anexo III.

A) Descripción de la prueba.

Esta escala permite establecer la severidad y extensión de la enfermedad de una manera sencilla, según la exploración obtenida en la subescala III de la UPDRS, de acuerdo a cinco estadios:

- Estadio I: Síntomas unilaterales.
- Estadio II: Síntomas bilaterales sin alteración del equilibrio.
- estadio III: Síntomas bilaterales y alteración de reflejos posturales;
- estadio IV: Alteración de reflejos posturales, aunque el paciente es capaz de mantenerse en pie con ayuda depende de otra persona para sus actividades de la vida diaria.
- Estadio V: Situación de encamamiento (silla de ruedas) e imposibilidad de marcha independiente.

B) Ejecución y puntuación.

Esta escala fue aplicada por la neuróloga de la Unidad de Trastornos de Movimiento del Hospital Clínico.

III.3.4.3. Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England- S&W (Schwab et al, 1969) Anexo IV.

A) Descripción de la prueba.

Es una de las escalas de valoración de incapacidad funcional en la enfermedad de Parkinson que se utiliza para evaluar, seguir y comparar las limitaciones de las actividades de la vida diaria y su progresión en esta enfermedad. El grado de afectación del paciente se evalúa en tantos por ciento, pero sólo se recogen los múltiplos de diez.

Es deseable que sea el paciente, su cuidador o ambos los que elijan la puntuación. Las puntuaciones son:

100%-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad.

90%-Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal.

80%-Independiente en la mayoría de tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento.

70%-No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole tomar gran parte del día.

60%-Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo.

50%-Más dependiente. Necesita ayuda en la mitad de tareas cotidianas. Dificultad para todo.

40%-Muy dependiente. Sólo puede realizar algunas tareas sin ayuda.

30%-Con mucho esfuerzo puede realizar alguna tarea. Necesita mucha ayuda.

20%-Ninguna tarea solo. Severa invalidez.

10%-Totalmente dependiente.

0%-Funciones vegetativas como la deglución, función urinaria e intestinal no funcionan. Postrado en cama.

B) Ejecución y puntuación.

Esta escala fue realizada durante la entrevista con el paciente por una neuróloga de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico San Carlos.

III.3.4.4. Escala Hachinski de Valoración de Riesgo Vascular -The Hachinski Ischaemic Score (Hachinski et al, 1975) Anexo V.

En nuestro estudio utilizamos la escala para excluir a los pacientes con una puntuación superior o igual a 5 para descartar la probabilidad de sufrir una demencia vascular, y en líneas generales excluir el riesgo vascular en la etiología del parkinsonismo.

A) Descripción de la prueba.

La escala de Hachinski se utiliza para el diagnóstico de demencia vascular y nos permite diferenciar este tipo de demencia y la demencia degenerativa, como la Enfermedad de Alzheimer. Los signos más útiles son los que indican una asimetría de la disfunción de las áreas motoras y sensoriales que son afectadas por la enfermedad vascular con mayor frecuencia que en el Alzheimer. Se trata de una escala heteroaplicada que consta de 13 ítems. Ocho de ellos se puntúan 0-1 y los 5 restantes 0-2. Según Hachinski, una puntuación inferior a 4 es sugerente de demencia cortical. Entre 5 y 6 puntos se considera dudoso o demencia mixta y una puntuación \geq de 7 es indicativo de probable demencia vascular. Los ítems “comienzo brusco”, “signos neurológicos”, “síntomas neurológicos”, “historia de ictus” y “arteriosclerosis” son discriminadores útiles en la interpretación de la escala. Algunos autores han propuesto una utilización dicotómica, con un punto de corte 6/7, lo que clasificaría correctamente al 84% de los casos. La escala está inspirada en el comienzo de demencia multifarcto, acuñado por Hachinski, y en el hecho de que el diagnóstico de la demencia degenerativa (especialmente la enfermedad de Alzheimer) es fundamentalmente clínico. La validez de esta escala ha sido investigada en varios estudios clínicos, estimándose una especificidad y sensibilidad del orden del 70-80%.

B) Ejecución y puntuación.

Esta escala fue realizada durante la entrevista con el paciente por una neuróloga de la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico San Carlos.

III.3.5. Evaluación de las variables neuropsicológicas.

Como se comentaba en la introducción, es muy importante la elección de las pruebas para una evaluación neuropsicológica adecuada, con la finalidad de poder detectar y evaluar los déficits cognitivos de la enfermedad. En nuestro estudio, se diseñó una batería de pruebas para evaluar los dominios que se consideran más afectados en la EP, como la atención y las funciones ejecutivas, el recuerdo libre, la función visoespacial y los trastornos psiquiátricos. Para la organización de la exploración se agruparon las pruebas en diferentes fases:

-Primero la exploración básica, de cribado cognitivo, realizada con escalas breves, diseñadas para un rastreo rápido de diferentes funciones cognitivas.

-Segundo, la exploración general, realizadas con baterías (conjunto de pruebas) neuropsicológicas más amplias y estandarizadas, para evaluar las principales funciones cognitivas y realizar un perfil de capacidades alteradas y preservadas.

-Por último, la exploración específica realizada con baterías seleccionadas en función del problema clínico-etiológico del paciente (enfermedad de Parkinson) para la evaluación de una función y/o funciones concretas como memoria, lenguaje, función ejecutiva o función visoespacial (Peña Casanova, 2004).

A lo largo del estudio, como se describe posteriormente, alguna prueba aplicada en la primera evaluación fue obviada o sustituida, en base a un mejor conocimiento de la disfunción cognitiva en la EP a lo largo del tiempo.

Todas las pruebas utilizadas para la evaluación neuropsicológica a lo largo del estudio, fueron realizadas por una psicóloga colaboradora con la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico San Carlos.

III.3.5.1. Tests breves de cribado.

Estos test presentan la ventaja de su fácil y rápida administración. Su evaluación abarca varios dominios cognitivos, dando una idea del estado cognitivo global del paciente.

III.3.5.1.1. Mini Examen Cognoscitivo- MEC (Lobo et al, 1979) Anexo VI.

A) Descripción de la prueba.

El MEC es una escala adaptada y validada en España del Mini Mental State Examination de Folstein. Se trata de un test de cribado de demencias, útil también en el seguimiento evolutivo de las mismas. Su puntuación máxima es de 35 puntos, considerando sospechosos de deterioro cognitivo a los pacientes que presentan una puntuación inferior o igual a 29. El test consta de un conjunto de parámetros que evalúan orientación en el tiempo y espacio (10 puntos), fijación (3 puntos), concentración y cálculo (8 puntos), memoria reciente (3 puntos), lenguaje y praxis (11 puntos).

B) Ejecución y puntuación.

Esta prueba se aplicó en un tiempo aproximado de 5-10 minutos por paciente.

1. Función de orientación temporal: Se aplicaron los 5 primeros ítems, puntuando 1 si era correcto y 0 si era incorrecto. Igualmente la función de orientación espacial, con otros 5 ítems.

2. Fijación y memoria inmediata: Se repitió cada palabra con claridad en un segundo. Se puntuaba con 1 cada palabra que repitiera correctamente al primer intento. Se hizo hincapié en que las recordara, ya que más tarde se volverían a preguntar.

3. La prueba de atención/concentración se realizó con series numéricas, restando de tres en tres, desde el 30 hasta el 15 o el 12, realizando así unas 5-6 sustracciones consecutivas. Se comenzó “si tiene 30 y le restamos 3, ¿cuántas le quedan?”, siguiendo sin repetir la cifra que nos daba el paciente. Se otorgó un punto por cada sustracción correcta.

4. Memoria: Se dió un margen de tiempo para que pudiera recordar sin ayuda las palabras que había repetido anteriormente y se otorgó 1 punto por cada palabra recordada independientemente del orden.

5. Las praxias y la comprensión se evaluaron por medio de la orden “coja este papel con la mano derecha, dóblelo a la mitad y déjelo encima de la mesa”. El examinado debía esperar a escuchar la consigna completa. Se asignó un punto a cada una de las órdenes de manera independiente, otorgando 3 puntos si se realizaba todo el proceso de manera correcta.

6. Mediante la orden de escribir una frase se evaluó el lenguaje escrito. La frase debía incluir sujeto, verbo y predicado. Se asignó un punto si la frase incluía estos tres elementos.

7. Mediante la copia de la figura de dos pentágonos entrelazados, se evaluó la función visoperceptiva y visoconstructiva. Sólo se puntuó como correcto el dibujo en el que los pentágonos se entrelazaban en los dos puntos, de la misma manera que en el modelo propuesto. Cada pentágono debía tener exactamente 5 lados y 5 ángulos.

En las pruebas de lectura, escritura y dibujo se solicitó al paciente que se pusiera gafas si las necesitaba.

III.3.5.1.2. Mini Mental State Examination -MMSE (Folstein et al, 1975) Anexo VII.

En este estudio se utilizó el test de cribado de Lobo, pero se decidió usar también el Minimental State Examination de Folstein (únicamente los ítems no repetidos en el MEC) para poder comparar los resultados con otros estudios al ser una herramienta internacionalmente conocida.

A) Descripción de la prueba.

El test Minimental (MMSE) es una herramienta universalmente utilizada como cribado en el estudio del deterioro cognitivo. Permite comprobar los cambios intelectuales que aparecen en el tiempo. Sus principales ventajas son su fácil administración y puntuación, brevedad en el tiempo y su baja variabilidad (Folstein et al, 1975). La máxima puntuación son 30 puntos, y el punto de corte para detección de demencia se sitúa en los 24 puntos, siendo una puntuación ≥ 27 considerada dentro de la normalidad, entre 27 y 24 puntos sospecha de patología y entre 24 - 12 diagnóstico de deterioro cognitivo.

Ya que la mayoría de los ítems coincidían con el MEC, incluimos los dos que difieren en ambas pruebas para no repetir innecesariamente. Los ítems incluidos fueron:

1. Cálculo y concentración: Se pidió al paciente que restara 100 menos 7, y seguir sustrayendo 7 al resultado obtenido. Se contabilizaron las sustracciones correctas.
2. Deletrear la palabra MUNDO de manera inversa, explicando a los pacientes que debían hacerlo desde la última letra a la primera. En caso de error, se corregía al paciente, animándole a continuar y considerando válidos los aciertos previos.

La puntuación se sumó a la del resto de los ítems para obtener la puntuación final.

III.3.5.1.3. Test del Reloj- TRO (Cacho et al, 1998) Anexo VIII.

A) Descripción de la prueba.

Es un test de cribado para examinar el deterioro cognitivo y seguimiento de la evolución de los cuadros confusionales. Se trata de un test sencillo que valora el funcionamiento cognitivo global, principalmente la apraxia constructiva, la ejecución motora, la atención, la comprensión y representación simbólica, funciones ejecutivas y codificación semántica mediante la orden de dibujar un reloj (un círculo, las doce horas del reloj) y marcar una hora concreta (las once y diez). En este estudio se utilizó la versión española de Cacho (Cacho et al, 1998). Este test consta de dos partes: el Test del Reloj a la Orden (TRO) y el Test del Reloj a la Copia (TRC), aplicando únicamente el Test del Reloj a la Orden (TRO). La puntuación máxima es de 10 puntos. A menor puntuación mayor deterioro o alteración. El punto de corte está en 6 puntos. Se considera el test como positivo si el valor de la suma de las tres puntuaciones (esfera, números y manecillas) es menor o igual a 6, y como negativo si la puntuación es superior a 6. Las puntuaciones altas sirven para descartar deterioro, especialmente las puntuaciones próximas a 8-9. Según Peña-Casanova, el método de puntuación cuantitativa utilizado por Cacho es un sistema fácil que garantiza una alta correlación interjueces (Peña-Casanova, 2004).

B) Ejecución y puntuación.

La prueba se aplicó en unos 5-10 minutos por paciente. Se presentó una hoja de papel completamente en blanco, un lápiz y una goma de borrar y se proporcionaron las instrucciones. En caso de que cometiera algún error, podía rectificarlo. Se explicó que la prueba no tenía tiempo límite, pidiéndole tranquilidad y atención en la ejecución. Debía ponerse gafas si las necesitaba y se repitieron las instrucciones tantas veces como fueran necesarias. Si después de dibujar la esfera, olvidaba algún número, se preguntaba si los

había puesto todos, permitiéndole rectificar si observaba sus errores. Si, por el contrario, no se daba cuenta del error, se recordaba la instrucción de la pauta horaria.

Antes de recoger la hoja se preguntó si había finalizado, permitiendo la rectificación si el paciente lo consideraba necesario.

En esta prueba hay que tener en cuenta el deterioro motor de los pacientes que pudo suponer alguna dificultad en su ejecución. La micrografía o el temblor hacían ilegibles los números en alguna ocasión, puntuándolos como correctos si no había omisiones, teniendo la convicción previa de que era el correcto.

III.3.5.2. Escala de demencia de Blessed- DRS (Blessed et al, 1968) Anexo IX.

Las complicaciones motoras y no motoras de la EP conllevan el empeoramiento en las actividades del día a día. Se incluyó esta prueba para evaluar el deterioro funcional por la importancia en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

A) Descripción de la prueba.

Inicialmente se creó para valorar el riesgo de deterioro cognitivo y funcional de los enfermos de Alzheimer. No sólo valora el deterioro cognitivo, sino que aporta la posibilidad de realizar evaluación conductual del paciente (Portellano, 2009), como forma indirecta de valorar discapacidad asociada a deterioro cognitivo (Blessed, 1968).

Validada al español por Hernández en 1991. En esta evaluación se aplicó la subescala de valoración funcional o Demencia Rating Scale (DRS) al cuidador para ver cómo se desenvuelve el paciente en el día a día. Consta de tres partes diferenciadas:

A: Cambios en las actividades de la vida diaria.

B: Cambios en hábitos.

C: Cambios en personalidad, intereses e impulsos.

La puntuación máxima es 28 puntos, situándose el punto de corte a partir de 9. Una puntuación de ≥ 4 puede interpretarse como sospecha de demencia, mientras que puntuaciones mayores de 15, indican demencia moderada a grave.

B) Ejecución y puntuación.

El tiempo de aplicación fue de unos 10 minutos. Se preguntó a los cuidadores sobre el desempeño de los pacientes en las actividades de la vida diaria. Se puntuó de acuerdo a cada una de las partes:

En la parte A “Cambios en las actividades de la vida diaria” se otorgaba 0 puntos, 0,5 puntos o 1 punto dependiendo del grado de incapacidad. En la parte B “Cambios en los hábitos”, 0, 1, 2, o 3 puntos igualmente por el grado de deterioro y finalmente, en la parte C “Cambios de personalidad y conducta” se concedía un punto si la respuesta era sí, y 0 puntos si la respuesta era “no”.

III.3.5.3. Baterías Integradas.

Después de los test de cribado y de la escala de valoración funcional, se incluyó la batería Camcog, perteneciente al Examen Camdex de Cambridge, que evalúa demencia en la vejez. Con esta batería se evaluaron diferentes funciones en los pacientes para poder realizar un perfil de sus capacidades alteradas y preservadas.

El Test Barcelona no se aplicó en su totalidad, empleándose varios subtest para completar la evaluación de funciones específicas alteradas en la EP.

III.3.5.3.1. Examen Cognoscitivo de Cambridge -Camcog (Roth et al. 1986). Anexo X.

A) Descripción de la prueba.

Se utiliza para la evaluación del deterioro cognitivo en personas mayores. Pensada como ayuda en el diagnóstico de demencia en fase inicial, el Camcog forma parte de una amplia entrevista diagnóstica conocida como Camdex (Examen Cambridge para

trastornos mentales de la vejez). Incluye todos los ítems del MMSE (Folstein et al, 1975) y del MEC (Lobo et al. 1979), aunque no todos los ítems de ambas pruebas forman parte de la puntuación final. Presenta ocho subescalas que en total representan 63 ítems en la versión española (60 en la versión original). Los subtest valoran los siguientes aspectos cognitivos:

- Orientación (en tiempo y espacio).
- Lenguaje (de comprensión mediante respuesta motora, respuesta verbal y lectura, y de expresión mediante denominación, fluencia semántica de animales, definiciones, repetición y escritura al dictado).
- Memoria (remota, reciente, aprendizaje incidental y aprendizaje intencional).
- Atención y cálculo (sustracción seriada, contar en orden inverso).
- Praxis (copia, dibujo, acciones a la orden).
- Cálculo.
- Pensamiento abstracto (semejanzas).
- Percepción (reconocimiento táctil y visual, perspectivas inusuales y reconocimiento de personas).

Es una prueba sensible a la detección de grados leves de demencia y útil para la evaluación de los pacientes con disfunciones del lenguaje o alteraciones visoespaciales (Hodges, 1996).

B) Ejecución y puntuación.

La prueba se aplicó a cada paciente en un intervalo de unos 20-25 minutos. Los ítems incluidos en el MMSE y el MEC no se repitieron puesto que ya se obtuvieron las puntuaciones previamente. Se emplearon lápiz y una hoja de papel para las pruebas de praxias, un sobre para la prueba de memoria recuerdo y dos monedas de 20 y 50 céntimos de euro en la segunda evaluación, en sustitución de las monedas utilizadas en

la primera evaluación (una moneda de 5 y una de 25 pesetas), para la prueba de percepción táctil.

III.3.5.3.2. Test Barcelona (Peña-Casanova et al, 1990).

A) Descripción de la prueba.

El Test Barcelona es una batería de exploración neuropsicológica general. En este estudio se utilizaron únicamente algunos ítems y subtest para evaluar determinadas funciones.

Del subtest 24 (Praxis constructivas gráficas), se utilizó la realización del dibujo del cubo siguiendo el modelo. Del subtest 23 (Secuencias de posturas), el ítem de alternancia gráfica y del subtest 27-Discriminación de imágenes superpuestas (tipo prueba Poppelreuter) se pasó la prueba completa.

También se incluyó el subtest 41-Clave de números. Más adelante se comenta cada uno de ellos con detalle. Cada subtest tiene una puntuación específica según las normas del manual.

III.3.5.4. Atención y Funciones ejecutivas.

Como se comentó en la introducción, las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades cognitivas que implican numerosas tareas. Al tratarse de una función compleja, su evaluación debe ser amplia y exhaustiva. Las pruebas elegidas las detallamos a continuación:

III.3.5.4.1. Test del trazo. *Trail Making Test* -TMT (Reitan, 1958) Anexo XI.

A) Descripción de la prueba.

Evalúa la atención visual sostenida, secuenciación, flexibilidad mental, rastreo visual y habilidad grafomotora. Se compone de dos partes: A y B. En la forma A, los círculos deben ser conectados en orden numérico desde el 1 hasta el 25. Esta parte requiere las funciones de exploración visual, de ordenación numérica y la velocidad visomotora. La

forma B es más compleja. Hay números (del 1 al 13) y letras (de la A a la L) distribuidas al azar. El sujeto debe unir los estímulos alternando números y letras, respetando el orden numérico ascendente y alfabético. En la parte B del test:

- a) Las distancias entre los números son mayores, necesitando más tiempo para unirlos ordenadamente.
- b) La forma de distribución de los círculos puede provocar una interferencia visual.

La diferencia en los tiempos para completar la forma B puede atribuirse a los procesos cognitivos más complejos necesarios para tener en cuenta la alternancia de letras y números, por lo que se asocia con funciones ejecutivas como la capacidad de aprender un principio de organización y de aplicarlo sistemáticamente, la retención y la integración serial, solucionar problemas y planificar.

El tiempo límite empleado según baremos es, para la parte A ≤ 104 segundos y, para la parte B ≤ 220 segundos.

B) Ejecución y puntuación.

Se le explicó al sujeto la tarea, primero la parte A, cronometrando desde el comienzo de la ejecución hasta su término, indicando los errores sin parar el cronómetro.

En la parte B, se exponía la consigna de números y letras, empezando la prueba con la seguridad de que el paciente la había entendido. Se apuntó el tiempo empleado para cada una de las partes.

III.3.5.4.2. Test de colores y palabras de Stroop. *Stroop Color and Word Test* (Stroop, 1935) Anexo XII.

A) Descripción de la prueba.

La prueba de interferencia Stroop es un test atencional que se encarga de valorar la capacidad del sujeto para evitar generar respuestas automáticas suprimiendo la interferencia de estímulos habituales controlando procesos reflejos o automáticos a favor de otros estímulos menos habituales (resistencia a la interferencia). Este test de atención selectiva y flexibilidad cognitiva fue originalmente desarrollado por Stroop en 1935. Desde entonces se han desarrollado multitud de versiones del test que básicamente difieren en el número de cartas, elementos o colores utilizados. La prueba se considera representativa de función prefrontal.

En nuestro caso utilizamos la versión de Golden (Golden, 1993) La comparación de las puntuaciones obtenidas en las tres partes del test permite evaluar los efectos de la interferencia en el sujeto. La sencillez de los estímulos y su breve tiempo de administración permiten usar esta prueba en casos muy diversos.

B) Ejecución y puntuación.

Se le pidió al sujeto que leyera las palabras lo más rápido posible. Se mostró la primera página, indicando que leyera las palabras en el orden que se le presentaban, empezando por la primera columna de la izquierda y de arriba a abajo. Si terminaba de leer las columnas, podía continuar desde el principio hasta que se le indicara el final del tiempo. Se señaló la última palabra leída trascurridos los 45 segundos. Se explicó la consigna de las otras dos láminas y de nuevo se apuntaron los ítems correctos. Los criterios de puntuación utilizados fueron los establecidos en el manual en base a los baremos para la muestra poblacional española.

III.3.5.4.3. Clave de Números (Subtest 41, Test Barcelona) Anexo XIII.

A) Descripción de la prueba.

Esta tarea de sustitución de símbolos está incluida en el Test de Barcelona (Peña Casanova et al, 1990) y explora la capacidad y coordinación visomotora y ejecutiva, así como la velocidad psicomotora.

El límite para esta prueba son 12 puntos, según los baremos y las puntuaciones medias están entre 13 y 28 puntos, siendo la puntuación máxima 60.

B) Ejecución y puntuación.

Se explicó al paciente la tarea de incluir en cada casilla el símbolo que correspondía, dependiendo del número que contuviera en la parte superior.

Se contabilizaron los símbolos que ponían correctos, durante un tiempo de 60 segundos.

Si el paciente omitía alguna casilla, se le corregía en el momento. No se contabilizaron ni los símbolos irreconocibles ni los garabatos.

III.3.5.4.4. Evocación Categorical de Animales (prueba incluida en la batería Camcog).

A) Descripción de la prueba.

La fluencia categorial evalúa la producción espontánea de palabras dentro de una categoría preestablecida (animales) en tiempo limitado (1 minuto). Analiza la capacidad de generar estrategias de acceso a los conocimientos semánticos del individuo, tarea relacionada con las funciones ejecutivas (Strauss, 1998) Se ha observado que la edad y los años de escolaridad son variables que influyen en el resultado de la prueba (Peña-Casanova, 2004). El punto de corte establecido son 10 elementos evocados (Carnero-Pardo et al, 1999).

B) Ejecución y puntuación.

Durante la prueba, si el sujeto realizaba una pausa superior a 15 segundos, se paraba el cronómetro y se le instaba a continuar, repitiendo las instrucciones si fuera necesario, y poniendo un ejemplo como la palabra “perro” o “gato” antes de poner de nuevo en marcha el reloj. Las respuestas se anotaban en el orden que fueran emitidas, siendo la puntuación total la suma de palabras admitidas como correctas. No se admitían como válidos cambios en género y número, ni nombres de animales inventados, ni nombres propios de animales, así como perseveraciones, intrusiones, variaciones o parafasias fonémicas o semánticas.

El tiempo de ejecución de esta prueba fue de 2-3 minutos. Se otorgó 1 punto a cada nombre de animal correcto.

III.3.5.4.5. Fluencia fonémica (FAS y P) Anexo XIV.

A) Descripción de la prueba.

Las pruebas de fluidez de palabras como el FAS son indicadoras de disfunciones cerebrales. Autores como Benton estudiaron cómo pacientes con lesiones en el lóbulo frontal tenían alteradas las fluencias verbal y semántica (Benton, 1968) por lo que se consideran parte de la evaluación de las funciones ejecutivas. Consiste en pedir al sujeto que, durante un periodo de tiempo de un minuto, diga en voz alta el mayor número de palabras posibles, comenzando con una determinada letra. Las personas con lesiones frontales frecuentemente presentan reducción de la fluidez verbal, por lo que la pérdida de eficacia en este tipo de tareas es un buen indicador tanto de la gravedad de la lesión como del pronóstico (Portellano, 2009). El punto de corte para deterioro cognitivo en esta prueba está establecido en 10 puntos.

B) Ejecución y puntuación.

Se les explicó a los sujetos que debían decir todas las palabras que recordasen, en el tiempo de un minuto, que comenzaran con la letra P, sin incluir nombres propios de personas, ni ciudades o países. Lo mismo con la letra F, la A y la S (prueba FAS). Al igual que en la fluencia semántica, si se producía una pausa de 15 segundos o más, el cronómetro se detenía, alentando al sujeto para continuar, y repitiendo las instrucciones si fuera necesario. Se iban apuntando las palabras por orden de producción. La puntuación total fue la suma de las palabras que se admitían como correctas, sin admitir repeticiones, perseveraciones, intrusiones ni parafasias fonémicas. La realización de esta prueba fue también 2-3 minutos. Se puntuó con 1 cada palabra correcta.

III.3.5.4.6. Alternancias gráficas (Subtest 23. Secuencia Posturas Test Barcelona).

Anexo XV.

A) Descripción de la prueba.

Se aplicó el ítem de alternancia gráfica para evaluar funciones ejecutivas, puesto que evalúa alteraciones como falta de planificación, perseveraciones, el fenómeno de “copia del modelo”, la falta de automatización del acto motor y distintas formas de fragmentación o realizaciones anárquicas.

B) Ejecución y puntuación.

Se entregó el modelo a realizar y se explicó al sujeto que tenía que hacer el mismo dibujo en la parte inferior del folio, intentando ser lo más fiel posible a la reproducción.

Se dieron 2 puntos al dibujo realizado correctamente, 1 punto al dibujo con errores moderados en la realización y 0 puntos el ítem mal dibujado o con cualquiera de los errores comentados en la descripción de la prueba.

III.3.5.5. Memoria y capacidad visoconstructiva.

III.3.5.5.1. Test de la figura compleja de Rey-Osterreith. (Osterreith PA, 1944)

Anexo XVI.

Aunque en la prueba Camcog, mediante la subescala de memoria, ya se evaluaron varios aspectos de esta función, también se utilizó la Figura compleja de Rey para la evaluación de la capacidad visoconstructiva del paciente y su memoria visual diferida.

A) Descripción de la prueba.

Este test evalúa la capacidad visoconstructiva y la memoria visual. Permite la valoración de otros procesos cognitivos: habilidades de planificación y de organización, estrategias de resolución de problemas y funciones motoras (Peña-Casanova, 2004). Además permite el cribado y detección del deterioro cognitivo en enfermedades neurológicas. Han ido sucediéndose diversas versiones a lo largo de los años, todas ellas de parecidas características. La utilizada en este estudio fue la versión de André Rey, del año 1997. La tarea consiste en la reproducción de una figura sin significado, de elevada complejidad geométrica por su riqueza de detalles. Consta de dos partes:

- 1ª: ensayo de copia;
- 2ª: ensayo de memoria a los 30 min.

La primera parte del test, la copia del modelo, lo utilizamos para la evaluación de praxias visoconstructivas, y la segunda parte, para la evaluación de memoria inmediata y memoria tardía.

B) Ejecución y puntuación.

En la copia del modelo se indicaba al paciente que la reproducción no necesariamente tenía que ser exacta, pero debía atender a los detalles y proporciones. No había límite de tiempo.

Al terminar la copia, se retiraba el modelo. Posteriormente, a los 30 minutos, y sin previo aviso, se solicitaba que reprodujera todo lo que recordara del mismo dibujo.

Cada vez que el sujeto terminaba un intento, ya fuera el de la copia o el de recuerdo, se pidió una sola vez que repasara el ejercicio, pudiendo el sujeto rectificar sin que ello perjudicara su puntuación.

Se otorgaron 2 puntos cuando el dibujo estaba correcto en la forma y ubicación, un punto cuando había fallos en la ubicación o forma de la unidad y 0 puntos cuando no se logró colocar la ubicación ni la forma de la unidad. Cada parte del test se puntuó sobre una escala que oscilaba de 0 a 36 puntos. La puntuación media de un adulto son 32 puntos.

III.3.5.6. Percepción visual y visoespacial.

Los estudios demuestran que ésta es una de las funciones más afectadas en la EP, por lo que incluimos las siguientes pruebas para evaluarla:

III.3.5.6.1. Test de Imágenes Superpuestas -subtest 27 del Test de Barcelona. (Peña-Casanova, 2004). Anexo XVII.

A) Descripción de la prueba.

Explora la función visoperceptiva y la función prefrontal (Peña-Casanova, 1990). La valoración de la capacidad de la discriminación visual en el test de Barcelona se realiza con esta prueba. Está basado en el test de las figuras superpuestas de Poppelreuter. Se trata de 5 pares de láminas constituidos por una lámina estímulo y una lámina de respuestas que presenta una elección múltiple. El límite para nuestra población se encuentra en 19 puntos.

B) Ejecución y puntuación.

Se explicó al paciente en qué consistía la prueba mostrándole los ejemplos, señalando en la lámina las imágenes de los objetos que estaban superpuestas en la otra lámina.

Cuando el sujeto estuvo preparado, se pasó el resto de la prueba.

La puntuación directa fue el reconocimiento de cada dibujo correctamente (4 puntos máximo por lámina). Si el paciente daba muchas respuestas, sólo se tenían en cuenta las 4 primeras, en un tiempo máximo por lámina de un minuto. Se bonificaron las respuestas producidas antes de los 45 segundos: 3 puntos si la respuesta era correcta antes de 15 segundos, 2 puntos si era correcta entre 15 y 30 segundos y un punto si la respuesta era correcta en un tiempo superior a 30 segundos. No hubo bonificación si el tiempo para dar las respuestas fue superior a 45 segundos, o si no fueron reconocidos correctamente los 4 objetos de la lámina.

III.3.5.6.2. Juicio de Orientación de Líneas de Benton -JOL (Benton, 1975) Anexo XVIII.

A) Descripción de la prueba.

Prueba diseñada por Benton en 1975, y posteriormente modificada en 1985. La versión actualizada es de 1994. Evalúa la orientación espacial, midiendo mediante confrontación visual las relaciones espaciales entre segmentos de líneas. Está compuesto por un total de 35 ítems en láminas (5 ítems de ejemplo y 30 ítems de test), ordenados en dificultad creciente. En cada ítem el sujeto debe emparejar un par de líneas con 2 de las 11 que se presentan en un modelo en forma de semicírculo. Una puntuación de 19 indica alteración leve, de 15 a 18 alteración moderada y menos de 15 indican un defecto grave en esta habilidad (Benton et al, 1994).

B) Ejecución y puntuación.

La prueba se aplicó en un tiempo medio de 15 minutos. Se explicó al paciente en qué consistía, mostrando las 5 láminas de ejemplo. Al finalizar, se sumaron los aciertos para obtener la puntuación total.

III.3.5.7. Praxias.

III.3.5.7.1. Praxis constructiva gráfica- dibujo cubo (subtest 24 Test Barcelona)

Anexo XIX.

A) Descripción de la prueba.

Del subtest 24- Praxis constructivas gráficas del Test Barcelona, utilizamos el ítem del dibujo del cubo, siguiendo el modelo. Esta función requiere la participación de distintos componentes psicológicos: percepción del estímulo, planificación de la tarea, dominio de las relaciones espaciales del modelo, adecuación de los sistemas del acto motor (control de la mano) y ejecución de la realizaciones parciales previas al resultado final (Peña-Casanova, 1990).

B) Ejecución y puntuación.

Se pidió la copia del dibujo presentado en una hoja de papel con el modelo en cuestión y un lápiz. El paciente podía rectificar el dibujo si lo creía conveniente. Utilizamos la puntuación directa, sin tener en cuenta el tiempo.

- 0 puntos si el dibujo era irreconocible o había graves distorsiones del esquema básico de la figura.

- 1 punto si había alteración moderada, defectos moderados del objeto o pérdida de la tercera dimensión.

- 2 puntos con alteración leve, mínimas distorsiones pero buena integración de la figura y cierta tridimensionalidad.
- 3 puntos si el dibujo era perfecto, la perspectiva era correcta. Se aceptaron mínimas distorsiones.

III.3.5.7.2. Figura Compleja de Rey-Osterreith (copia).

La primera parte de este test, descrito anteriormente, nos sirvió para evaluar la praxis visoconstructiva. Aunque se utilizó la puntuación de las partes del dibujo para valorar la alteración, los datos cualitativos también aportaron mucha información (la manera de realizar la figura, orden de ejecución...), lo que se comentará posteriormente en la discusión del estudio.

III.3.5.8. Neuropsiquiatría y psicopatología.

Los síntomas neuropsiquiátricos en la EP son muy relevantes. La depresión, la ansiedad, la apatía o los síntomas psicóticos como los delirios y alucinaciones son manifestaciones muy frecuentes en esta enfermedad. Por la necesidad de evaluarlos se incluyeron las siguientes pruebas:

III.3.5.8.1. Inventario neuropsiquiátrico- NPI. (Cummings et al, 1994) Anexo XX.

A) Descripción de la prueba.

Este inventario fue creado por Cummings en 1994 para valorar los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en las demencias y determinar su frecuencia e intensidad. Consta de 12 alteraciones neuropsiquiátricas (delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad, actividad motora aberrante, sueño/conductas nocturnas, apetito y hábitos alimenticios). Inicialmente eran 10 los ítems, más tarde se añadieron los dos últimos, sueño y apetito. De cada ítem positivo, es decir, de cada

síntoma que el paciente afirma manifestar, se evalúa la frecuencia y la gravedad. La puntuación para la frecuencia va de 0 a 4 (siendo 4 muy frecuente y 0 inexistente). La gravedad se puntúa como leve, moderada o grave. La puntuación de cada ítem se halla con el producto entre frecuencia y gravedad.

B) Ejecución y puntuación.

En este estudio el NPI se aplicó a los cuidadores. El tiempo empleado fue de unos 20 minutos aproximadamente. La suma parcial de las puntuaciones de cada ítem proporcionó la puntuación final. Se añadieron dos ítems en la segunda parte del estudio, “apetito” y “sueño”, incluidos en el inventario con posterioridad.

III.3.5.8.2. Escala de Hamilton para la depresión - HDRS (Hamilton, 1960) Anexo XXI.

A) Descripción de la prueba.

La escala de valoración de Hamilton para la depresión (Hamilton Depression Rating Scale- HDRS) está diseñada para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos y los cambios del paciente deprimido. Su versión original constaba de 21 ítems y posteriormente se realizó una versión reducida de 17: humor deprimido, trabajo y actividades, síntomas genitales, síntomas somáticos gastrointestinales, pérdida de peso, insomnio temprano, insomnio intermedio, insomnio tardío, síntomas somáticos generales, sentimientos de culpa, suicidio, ansiedad psíquica, ansiedad somática, hipocondriasis, *insight*, lentificación y agitación). Hay varias versiones en castellano, la que nosotros utilizamos fue la de Comeche (Comeche et al, 1995). La validación de la versión castellana de esta escala se realizó en 1986 por Ramos-Brieva. Los puntos de corte utilizados son de 0 a 7 puntos: no deprimido; de 8 a 13 puntos: depresión ligera; de 14 a 18 puntos: depresión moderada; de 19 a 22 puntos: depresión severa y > de 23 puntos depresión muy severa.

B) Ejecución y puntuación.

La aplicación duró 15 minutos aproximadamente. Se le hicieron las preguntas en relación con algunos síntomas, explicándole que debía ser lo más sincero y concreto posible. Se puntuaron los ítems en función de cómo considerábamos el estado del paciente en relación a sus respuestas. Se sumaron las puntuaciones parciales para la puntuación final.

III.3.5.8.3. Escala de depresión geriátrica de Yesavage–GDS (Yesavage et al, 1983).

Anexo XXII.

A) Descripción de la prueba.

Se trata de un cuestionario para evaluar la depresión en ancianos. La versión utilizada es la de 15 ítems, versión corta del cuestionario inicial que constaba de 30 ítems. De las 15 preguntas, 10 indican depresión cuando se contestan afirmativamente y las 5 restantes (preguntas 1, 5, 7, 11 y 13) cuándo se puntúan negativamente. Las puntuaciones finales se interpretan como normal de 0 a 5; depresión leve de 6 a 10; depresión severa > de 10.

B) Ejecución y puntuación.

Se emplearon unos 10 minutos por paciente para su aplicación. Dependiendo de la respuesta se puntuó cada ítem con 0 ó 1 punto, siendo la suma la puntuación total.

III.3.5.9. Resumen de las pruebas, funciones que evalúan y momento de aplicación en el estudio.

Tabla 4: Pruebas evaluación neuropsicológica empleadas en el estudio.

Prueba neuropsicológica	Función evaluada	Se incluye en primera evaluación	Se incluye en segunda evaluación
<i>MINI MENTAL STATE</i>	Orientación, memoria, atención, capacidad para seguir órdenes escritas y orales, escritura espontánea y habilidades visoconstructivas.	SÍ	SÍ
<i>MINI EXAMEN COGNOSCITIVO</i>	Orientación, memoria, atención, capacidad para seguir órdenes escritas y orales, escritura espontánea y habilidades visoconstructivas	SÍ	SÍ
<i>TEST DEL RELOJ</i>	Capacidad visoconstructiva y visoespacial, planificación.	SÍ	SÍ
<i>ESCALA DE DEMENCIA DE BLESSED.</i>	Cambios en la ejecución de las actividades de la vida diaria, en los hábitos, en la personalidad y en la conducta	SÍ	SÍ
<i>CAMCOG</i>	Orientación, lenguaje, memoria, atención/concentración, praxis, cálculo, pensamiento abstracto, procesamiento visual.	SÍ	SÍ
<i>TRAIL MAKING TEST</i>	Atención, flexibilidad mental, velocidad procesamiento de la información	SÍ	SÍ
<i>STROOP</i>	Atención, inhibición de respuesta, flexibilidad mental, velocidad procesamiento información	SÍ	SÍ
<i>CLAVE DE NÚMEROS</i>	Atención, velocidad procesamiento de la información, capacidad visomotora, memoria corto plazo, recuerdo visual.	SÍ	SÍ
<i>EVOCACIÓN CATEGORIAL ANIMALES</i>	Memoria semántica, producción verbal, funciones ejecutivas	SÍ	SÍ
<i>SECUENCIAS ALTERNANTES</i>	Planificación y secuenciación, perseveración, flexibilidad mental	SÍ	SÍ
<i>FIGURA COMPLEJA DE REY</i>	Capacidad visoconstructiva, memoria episódica visual	SÍ	NO
<i>IMÁGENES SUPERPUESTAS</i>	Percepción visual y visoespacial	SÍ	SÍ
<i>PRAXIS CONSTRUCTIVAS GRÁFICAS</i>	Capacidad visoconstructiva	SÍ	SÍ
<i>FLUENCIA FONÉMICA FAS Y P</i>	Funciones ejecutivas, producción y memoria verbal	SÍ	SÍ
<i>JUICIO ORIENTACIÓN LINEAS</i>	Percepción visoespacial, dirección y orientación espacial.	NO	SÍ
<i>INVENTARIO NEUROPSIQUIATRICO</i>	Alteraciones neuropsiquiátricas	SÍ	SÍ Incluye 2 ítems más
<i>ESCALA HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN</i>	Depresión	SÍ	NO
<i>ESCALA DEPRESIÓN YESAVAGE</i>	Depresión geriátrica	SÍ	SÍ

III.4. SEGUIMIENTO.

En el año 2010 llevamos a cabo el seguimiento de los pacientes para poder hacer así la segunda evaluación del estudio. Se realizó un control de pérdidas exhaustivo de los sujetos incluidos en el estudio durante la primera evaluación. Con este fin se recabaron datos de personas allegadas, para contactar con los sujetos periódicamente o en el caso de que no se encontraran en la ubicación/dirección detallada en el protocolo. Mediante un registro de llamadas contactamos con los pacientes o, en su defecto, con algún familiar. Así, obtuvimos la información sobre el estado de los pacientes en la segunda evaluación (si seguían vivos o habían fallecido). Los pacientes con los que no pudimos contactar, tenían un deterioro cognitivo y/o motor grave o habían cambiado de médico y no fue posible volver a evaluarlos, pasaron a formar parte del grupo perdidos, definiendo así los 3 grupos que finalmente comparamos: Grupo “cohorte” (29 pacientes), grupo “fallecidos” (42 pacientes) y grupo “perdidos” (21 pacientes).

III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE) previo estudio de la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar las diferencias entre los grupos de estudio al inicio del estudio, se compararon las características clínicas de los pacientes con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher; en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables cuantitativas con el análisis de la varianza.

Se compararon las diferencias del cambio entre los valores iniciales y finales con el test de la t de Student para datos emparejados. Se presentan los efectos medios y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete estadístico utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 15.0.

III.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se propuso al paciente su participación voluntaria en el estudio, con firma del consentimiento informado (Anexo XXIII).

En este estudio nos comprometimos a cumplir la normativa ética de la declaración de Helsinki y la confidencialidad de todos los datos de carácter personal siguiendo la normativa de la ley de protección de datos (Ley orgánica 5/1992) de 29 de Octubre. Se incluye en Anexo I.

IV. RESULTADOS

IV.1. LA COHORTE INICIAL Y LOS 3 GRUPOS.

Para este estudio se han considerado los resultados de las evaluaciones clínicas y neuropsicológicas que se iniciaron en el año 1999 en 92 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, reevaluando a 29 de ellos 10 años después.

Los 29 pacientes formaron el grupo “cohorte”; 42 pacientes del grupo inicial habían fallecido, denominado a partir de ahora como grupo “fallecidos”; y no fue posible evaluar a 21 pacientes debido a empeoramiento cognitivo y motor que impidió la evaluación en algunos, o debido a cambio de domicilio con pérdida de seguimiento médico en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico Universitario San Carlos, con imposibilidad de localizarles al resto, constituyendo el grupo de “perdidos”.

IV.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO.

Las características poblacionales de la cohorte global se resumen en la Tabla 5.

Se detallan los aspectos relativos al total de pacientes evaluados en la primera evaluación, así como las características de cada uno de los grupos según la situación final del paciente en la segunda evaluación 10 años después.

Tabla 5: Características poblacionales de la cohorte de 92 pacientes.

		Cohorte n=29 nº de casos		Fallecidos n=42 nº de casos		Perdidos n=21 nº de casos		Total n=92 nº de casos		P
			%		%		%		%	
SEXO	Hombre	12	41,4	23	54,9	7	33,3	42	45,7	0,230
	Mujer	17	58,6	19	45,2	4	66,7	50	54,4	
Antecedentes Familiares	No	22	78,6	31	75,6	13	61,9	66	73,3	0,110
	Parkinson	3	10,7	7	17,1	8	38,1	18	20,0	
	Temblor	3	10,7	3	7,3	0	0	6	6,7	
Antecedentes Neurológicos	No	25	89,3	38	92,7	9	90,5	82	91,1	0,880
	Sí	3	10,7	3	7,3	2	9,5	8	8,9	
Antecedentes Sistémicos	No	24	85,7	30	73,2	15	71,4	69	76,7	0,380
	Sí	4	14,3	11	26,8	6	28,6	21	23,3	
Antecedentes Farmacológicos	No	25	89,3	38	92,7	20	95,2	83	92,2	0,730
	Sí	3	10,7	3	7,3	1	4,8	7	7,8	
Escala Hachinski < 5	No	27	93,1	39	95,1	19	90,4	85	93,4	0,780
	Sí	2	6,9	2	4,8	2	9,5	6	6,6	
Nivel Educativo	Analfabeto	0	0	1	2,4	0	0	1	1,1	0,370
	Lee y escribe	4	13,8	7	16,7	3	14,3	14	15,2	
	Mínimos	8	27,6	8	19	6	28,6	22	23,9	
	Primarios	9	31	21	50	10	47,6	40	43,5	
	Secundarios	7	24,1	2	4,8	2	9,5	11	12,0	
	Superiores	1	3,4	3	7,1	0	0	4	4,4	

Tabla 6: Edad media en el momento de la primera evaluación, edad al diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la primera evaluación de los 3 grupos según el estado final del paciente.

	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		Total		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad en la primera evaluación (años)	66,5	8,4	75,7	5,4	70	6,6	71,4	9,1	0,00
Edad al diagnóstico EP (años)	58,9	9,8	66,4	7,1	61,4	9,2	62,9	7,8	0,002
Tiempo de evolución inicial (años)	7,5	5	9,2	4,5	8,5	4,5	8,5	4,7	0,318

En la tabla 5 describimos de forma global la cohorte, tras una media de 10 años transcurridos entre primera y segunda evaluación, haciendo una comparación de los tres grupos según la situación final del paciente.

En total se realizó la primera evaluación a 92 pacientes, 42 de ellos eran varones (45,7%) y 50 mujeres (54,4%). En relación a los antecedentes familiares, 18 (20%) referían un familiar con EP, 6 tenían algún familiar con temblor (6,7%) y 66 pacientes (73,3%) no presentaban antecedentes familiares conocidos de Parkinson o temblor. La mayor parte de esta cohorte global carecía de antecedentes de enfermedad neurológica o sistémica previas, así como de ingesta de fármacos bloqueantes dopaminérgicos (Tabla 5).

El grupo “cohorte”, formado por los pacientes que continuaban vivos en la segunda evaluación, consta de 29 pacientes, 12 hombres (41,4%) y 17 mujeres (58,6%). El grupo de “fallecidos” en el periodo previo a la segunda evaluación estaba formado por un grupo 42 pacientes, 23 hombres (54,9%) y 19 mujeres (45,2%). El tercer grupo o pacientes “perdidos” (pacientes que sufrieron pérdida de seguimiento) consta de 21 pacientes, 7 hombres (33,3%) y 14 mujeres (66,7%).

La edad media en la primera evaluación del grupo “cohorte” fue 66,5 años, edad media al diagnóstico de 58,9 años y tiempo medio de evolución de la enfermedad en el momento de la primera evaluación de 7,5 años. La edad media en la primera evaluación del grupo “fallecidos” fue 75,7 años y la edad media al diagnóstico de 66 años, siendo el tiempo de evolución de la enfermedad al realizar la primera evaluación 9,2 años y el grupo “perdidos” con 70 años de media de edad en la primera evaluación, 61,4 años de media de edad al diagnóstico y 8,5 años de tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la primera evaluación. Así, la media total al momento del diagnóstico fue 62, 9 años y la media de edad en la primera evaluación fue 71,4 años, siendo la media de evolución de la enfermedad en la evaluación inicial de 8,5 años.

Resultados

En las comparaciones entre los grupos, de los datos mostrados, encontramos diferencias significativas ($p < 0,001$) en la edad media en la primera evaluación, siendo menor la edad media en el grupo “cohorte” (66,5 años) que en el resto de los grupos.

También se encontraron diferencias significativas en la edad al diagnóstico de la EP ($p = 0,002$), siendo de nuevo inferior la media de edad al diagnóstico del grupo “cohorte” (58,9 años) en comparación con el grupo “fallecidos” y “perdidos”.

Con respecto a los antecedentes familiares de EP y temblor, en el grupo “cohorte” se obtuvieron 3 casos con antecedentes familiares de EP (10,7%) y otros 3 con antecedentes de temblor (10,7%); en el grupo de “fallecidos” 7 casos con antecedentes de EP (17,1%) y 3 temblor (7,3%); y en el grupo “perdidos”, 8 casos con antecedentes de EP (38,1%) y ninguno de temblor. El grupo con más pacientes con antecedentes familiares fue por tanto el grupo “fallecidos” ($p = 0,110$).

En los antecedentes personales de otras enfermedades neurológicas: 3 casos en el grupo “cohorte”, 3 casos en el grupo “fallecidos” y 2 en el grupo “perdidos” ($p = 0,880$).

Los casos con antecedentes personales de enfermedades sistémicas en el grupo “cohorte” fueron 4 (14,3%) en el grupo “fallecidos” 11 casos (26,8%) y 6 casos en el grupo “perdidos” (28,6%) ($p = 0,380$).

Los antecedentes farmacológicos de ingesta de fármacos bloqueantes dopaminérgicos fueron en grupo “cohorte” 3 (10,7%), grupo “fallecidos” 3 (7,3%) y grupo “perdidos” 1 caso (4,8%).

En la escala Hachinski, de riesgo de demencia vascular, obtuvieron una puntuación ≤ 5 27 pacientes del grupo “cohorte” (93,1%) 39 del grupo “fallecidos” (95,1%) y 19 del grupo “perdidos” (90,4%), siendo 6 el total de pacientes que obtuvieron una puntuación ≥ 5 , un 6,6%.

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de estas variables (antecedentes familiares, neurológicos, sistémicos, farmacológicos) entre los tres grupos, ni en las puntuaciones de la escala de Hachinski.

Finalmente, en relación al nivel educativo, el mayor número de casos eran pacientes con estudios primarios, con un total de 40 casos (43,5%) en la muestra total de 92 pacientes; con este nivel educativo había 9 casos en el grupo “cohorte” (27,7%), 21 casos en el grupo “fallecidos” (50%) y 10 en el grupo “perdidos” (47,7%). El siguiente nivel educativo en frecuencia lo constituye los estudios mínimos ($p=0,370$).

En resumen, en este estudio el número de mujeres fue mayor (50 casos) con un porcentaje de 54,4% frente al de hombres (42 casos) con 45,7%. La edad media de la muestra de 92 pacientes en el momento que comenzó el estudio fue 71,4 años y 62,9 años la edad media en el momento del diagnóstico de EP. Encontramos diferencias significativas entre los 3 grupos únicamente en estas dos variables, siendo el grupo “fallecidos” el que tenía mayor edad media tanto al comienzo del estudio como en el momento del diagnóstico. En el resto de las variables no se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos.

IV.3. SÍNTOMAS Y SIGNOS MOTORES.

En la primera evaluación se recogieron los síntomas y región corporal de inicio así como los síntomas más marcados en el momento de dicha evaluación. Los datos recogidos pertenecen a 90 pacientes (28 del grupo cohorte, 41 del grupo fallecidos y 21 del grupo perdidos), faltando la evaluación de un paciente del grupo “cohorte” y de un paciente del grupo “fallecidos” que no pudieron realizarse en la primera evaluación. Para la exploración motora se aplicaron la UPDRS III y escala de Hoehn y Yahr. También se completaron los apartados de UPDRS I (síntomas cognitivos y

psiquiátricos) y UPDRS II (interferencia con actividades de la vida diaria). Este último aspecto se complementó con la escala de Schwab & England.

IV.3.1. Síntomas motores de inicio de la enfermedad y síntomas motores en la primera evaluación.

Los síntomas y región de inicio, así como los síntomas predominantes que aquejaba el paciente en la primera evaluación quedan resumidos en la Tabla 7.

Tabla 7: Descripción global de las variables relativas a síntomas motores al inicio y en primera evaluación, según el estado final del paciente en la cohorte.

	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		Total		P
	N=28	%	N=42	%	N=21	%	N	%	
SÍNTOMAS DE INICIO									0,605
Temblor	15	53,6	27	65,9	12	57,1	54	60,0	
Bradicinesia	9	32,1	8	19,5	5	23,8	22	24,4	
T+B	4	14,3	3	7,3	3	14,3	10	11,1	
T+R	0	0,0	3	7,3	1	4,8	4	4,4	
REGIÓN DE INICIO									0,599
MSD	13	46,4	18	43,9	7	33,3	38	42,2	
MSI	11	39,3	16	39,0	7	33,3	34	37,8	
MID	1	3,6	1	2,4	1	4,8	3	3,3	
MII	2	7,1	4	9,8	5	23,8	11	12,2	
MSD+MID	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1	1,1	
MSI+MII	1	3,6	2	4,9	0	0,0	3	3,3	
SÍNTOMAS EN 1ª EVALUACIÓN									<0,001
Temblor	0	0,0	0	0,0	1	4,8	1	1,1	
Bradicinesia	0	0,0	1	2,4	2	9,5	3	3,3	
T+B	5	17,9	5	12,2	4	19,1	14	15,6	
T+R	1	3,6	0	0,0	0	0,0	1	1,1	
T+R+B	14	50,0	4	9,8	2	9,5	20	22,2	
Marcha	0	0,0	1	2,4	2	9,5	3	3,3	
T+R+B+M	8	28,6	30	73,2	10	47,6	48	53,3	

T+B= TEMBLOR+BRADICINESIA; T+R= TEMBLOR+RIGIDEZ; T+R+B= TEMBLOR +RIGIDEZ +BRADICINESIA; T+R+B+M= TEMBLOR+RIGIDEZ+BRADICINESIA+MARCHA.

(MSD= MIEMBRO SUPERIOR DERECHO; MSI= MIEMBRO SUPERIOR IZQUIERDO; MID= MIEMBRO INFERIOR DERECHO; MII= MIEMBRO INFERIOR IZQUIERDO)

Como se aprecia en la Tabla 7, en relación con los síntomas de inicio, el temblor fue síntoma predominante en los tres grupos ($p = 0,605$). La región de inicio más frecuente fue el MSD seguido del MSI ($p = 0,599$).

Los síntomas en la primera evaluación muestran un aparente cambio en el fenotipo clínico, con 51 pacientes (56,6%) de los 90 evaluados que ya mostraban trastorno de la marcha (no se recogió explícitamente en los síntomas la inestabilidad postural).

El perfil predominante de los síntomas en la primera evaluación clínica del grupo “cohorte” fue “temblor + rigidez + bradicinesia” que lo presentaban el 50% de los pacientes, en contraste con el grupo “fallecidos” en el que el 75,6% presentaba trastornos de la marcha. En el grupo “perdidos”, hay también predominancia de pacientes con trastorno de la marcha (57,1%). Estas diferencias si mostraron significación estadística ($p < 0,001$).

IV.3.2. Resultados de las escalas UPDRS, Hoehn &Yahr y Schwab & England.

IV.3.2.1. Resultados en la primera evaluación de la cohorte total de pacientes.

Los datos obtenidos como se muestra en la Tabla 8 y se explican a continuación definen una población de pacientes con grado variable de afectación entre leve y moderado.

Tabla 8: Puntuaciones de la cohorte en las 3 subescalas de la UPDRS, escala Hoehn & Yahr y escala Schwab & England en la primera evaluación.

	N	Sin dato	Media	DE
UPDRS I	90	2	3,1	2,4
UPDRS II	90	2	14	6,6
UPDRS III	90	2	30,3	13,8
H&Y	90	2	2,5	0,8
AVD S&E	90	2	76,5	15,4

UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale. UPDRS I: Estado mental, conducta y humor; UPDRS II: Actividades de la vida diaria; UPDRS III: exploración de aspectos motores; **H&Y**: Clasificación por estadios de Hoehn &Yahr; **AVD S&E**: Valoración Actividades de la Vida Diaria de Schwab y England

Resultados

En la primera evaluación de estas escalas se obtuvieron datos de 90 pacientes, ya que dos de los pacientes que formaban la cohorte inicial no pudieron ser evaluados.

En relación con las diferentes subescalas de la UPDRS, las puntuaciones medias fueron: subescala I (puntuación máxima=16): 3,1 (DE 2,4); subescala II (puntuación máxima=52): 14 (DE 6,6) y subescala III (puntuación máxima=108): 30,3 (DE 13,8). El rango de valores en relación con las puntuaciones medias y su DE da idea de una afectación variable en el grupo de pacientes, algunos con afectación leve y otros moderada.

Más específico y orientativo en cuanto al grado de extensión y severidad o evolución más larga de la enfermedad, es la escala de H&Y. En la escala H&Y la puntuación media obtenida por los pacientes en la primera evaluación fue 2,5 (DE 0,8); lo que supone que los pacientes presentaba un grado variable de afectación, entre un estadio 1,5 (Afectación unilateral y axial) y un estadio 3 (Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente).

En la escala de S&E la puntuación media obtenida fue 76,5% (DE 15,4). El rango de estos porcentajes oscila entre un 90% (Completamente independiente. Capaz de realizar cualquier tarea con/sin lentitud o dificultad. Puede tardar el doble de lo normal) y un 60% (Alguna dependencia. Puede hacer la mayoría de tareas, pero muy lentamente y con mucho esfuerzo).

IV.3.2.2. Resultados en la primera evaluación de cada grupo de pacientes. Comparación según situación final del paciente.

La siguiente tabla muestra las diferencias de las puntuaciones medias de las tres subescalas de la UPDRS, así como del estadio de H&Y y de la escala de S&E, entre los grupos “cohorte”, “fallecidos” y “perdidos”. Los grupos “fallecidos” y “perdidos”

mostraban puntuaciones más altas en las subescalas de la UPDRS, compatibles con mayor severidad de la enfermedad; más avanzado estadio de H&Y y puntuaciones menores en la escala de Schwab e England, reflejando menor autonomía y mayor discapacidad. Como puede verse en la Tabla 9 estas diferencias entre grupos fueron todas significativas.

Dentro del grupo “cohorte” en un paciente no se completó la exploración motora en la primera evaluación, por lo que los datos se refieren a 28 pacientes en relación a estas variables y lo mismo ocurre dentro del grupo “fallecidos”.

Tabla 9: Descripción global de las puntuaciones en las 3 subescalas de la UPDRS, escala H&Y y escala S&E, en la primera evaluación, según el estado final del paciente.

	Cohorte				Fallecidos				Perdidos				P
	N	Sin dato	Media	DE	N	Sin dato	Media	DE	N	Sin dato	Media	DE	
UPDRS I	28	1	2,2	1,9	41	1	3,7	2,6	21	0	3,3	2,5	0,028
UPDRS II	28	1	10,9	5,1	41	1	16,3	6,6	21	0	13,7	6,7	0,004
UPDRS III	28	1	22,7	11,2	41	1	33,8	14,3	21	0	33,8	12,7	0,002
H&Y	28	1	2,1	0,6	41	1	2,7	0,8	21	0	2,8	0,7	0,001
S&E	28	1	84,6	8,4	41	1	72,2	17,7	21	0	74,3	14	0,002

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. UPDRS I: Estado mental, conducta y humor; UPDRS II: Actividades de la vida diaria; UPDRS III: exploración de aspectos motores; **H&Y:** Clasificación por estadios de Hoehn & Yahr; **AVD S&E:** Valoración Actividades de la Vida Diaria de Schwab & England.

Como puede apreciarse en la tabla 9:

En la subescala I de la UPDRS (estado mental, comportamiento y estado de ánimo), el grupo cohorte mostraba una puntuación media de 2,2 (DE 1,9); el grupo de fallecidos 3,7 (DE 2,6) y en el grupo de perdidos 3,3 (DE 2,5). Las puntuaciones más altas en estos aspectos cognitivos, anímicos y conductuales la registró el grupo de fallecidos ($p=0,028$).

En la subescala II de la UPDRS (actividades de la vida diaria), la puntuación media más alta correspondió al grupo “fallecidos” (16,3 y DE 6,6) y “perdidos” (13,7 y DE 6,7), frente a una puntuación media del grupo “cohorte” de 10,9 y DE 5,09 ($p=0,004$).

Resultados

Referente a la subescala III, es el grupo “cohorte” el que obtiene menor puntuación media (22,7 y DE 11,2), siendo muy similar la puntuación media del grupo “fallecidos” (33,8 y DE 14,3) y del grupo “perdidos” (33,8 y DE 12,7), diferencias también significativas ($p=0,002$).

En la escala de H&Y, la puntuación media 2,1 (DE 0,6) del grupo “cohorte”, sitúa a este grupo en torno al estadio 2.0 (Afectación bilateral sin alteración del equilibrio). El grupo “fallecidos”, con puntuación media de 2,7 (DE 0,8) y el grupo “perdidos” con 2,8 (DE 0,7), sitúa a éstos dos últimos grupos en torno al estadio 2,5 (Afectación bilateral con recuperación en la prueba de retropulsión), es decir, enfermedad más avanzada con alteración de reflejos posturales. Estas diferencias también fueron significativas ($p=0,001$).

En la Escala de Valoración de las Actividades de la Vida Diaria de S&E, el grupo “cohorte” obtuvo mayor puntuación media (84,6; DE 8,4), situando a este grupo en torno al 80% (Independiente en la mayoría de las tareas. Tarda el doble. Consciente de la dificultad y enlentecimiento). Los grupos de “fallecidos”, con puntuación media de 72,2 (DE 17,7) y “perdidos” con puntuación media de 74,3 (DE 14) se sitúan en torno al 70% (No completamente independiente. En algunas tareas tarda 3 o 4 veces más de lo normal, pudiéndole llevar gran parte del día). La diferencia fue también significativa ($p=0,002$).

En resumen, el grupo “fallecidos” fue el que mostró puntuaciones más altas en las tres escalas analizadas, así como en los estadios de H&Y y en la escala S&E, definiéndose como el grupo con enfermedad más severa y avanzada y con mayor limitación y dificultad en la realización de sus actividades cotidianas.

IV.3.2.3. Evolución de síntomas y signos motores del grupo “cohorte”.

El grupo “cohorte”, constituye el grupo más importante del estudio, ya que nos permitirá conocer la evolución en el tiempo de los aspectos motores y neuropsicológicos, al haber sido evaluado tanto al inicio del estudio como tras una media de 10 años de la primera evaluación.

En la Tabla 10 se muestran los cambios de las puntuaciones medias de las tres subescalas de la UPDRS.

Tabla 10: Comparación de la puntuación inicial-final del grupo “cohorte” en las 3 subescalas de la UPDRS y escala de H & Y.

	N	Inicial		Final		Media de las diferencias	IC 95%	P
		Media	DE	Media	DE			
UPDRS I	26	2,2	1,9	4	2,6	-1,9	-2,70 -1,1	<0,001
UPDRS II	26	11	5,1	19,4	9,79	-8,5	-11,5 -5,6	<0,001
UPDRS III	26	22,7	11,2	42,4	15,5	-19,7	-25,4 -14,1	<0,001
H&Y	26	2,1	0,6	2,84	0,7	-0,7	-0,9 -0,5	<0,001

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. UPDRS I: Estado mental, conducta y humor; UPDRS II: Actividades de la vida diaria; UPDRS III: exploración de aspectos motores. **H&Y:** Clasificación por estadios de Hoehn & Yahr;

Como se aprecia en la tabla, el número total final de pacientes analizables en el grupo “cohorte”, con datos en evaluaciones inicial y final, relativos a escalas UPDRS y H&Y fue de 26, ya que no se pudo evaluar a dos de los 28 pacientes que tenía evaluación motora inicial. Como era de esperar y se describe a continuación los pacientes de este grupo presentan empeoramiento clínico en el tiempo.

En la subescala I de la UPDRS, la puntuación media del grupo en la primera evaluación fue 2,2 (DE 1,9), mientras que en la segunda evaluación la media fue 4 (DE 2,6), con una diferencia entre las medias inicial y final fue -1,9 ($p < 0,001$).

Resultados

En la subescala II de la UPDRS, la media inicial fue 10,8 (DE 5,1) y la final de 19,4 (DE 9,8), con una diferencia inicial-final de -8,5 ($p<0,001$). La subescala III muestran también incremento de la puntuación en la segunda evaluación con una media de 42,4 (DE 15,5) frente a la primera evaluación con 22,7 (DE 11,2), con una diferencia entre las medias inicial y final de -19,7 ($p<0,001$).

En la clasificación por estadios de H&Y la media inicial de este grupo fue de 2,1 (DE 0,6) y final de 2,8 (DE 0,7), con una diferencia inicial y final de -0,7 ($p<0,001$).

Así vemos como los pacientes del grupo “cohorte” en la primera evaluación presentaban una puntuación que les situaba más cercanos al estadio 2.0 (afectación bilateral sin alteración del equilibrio), y diez años después la puntuación obtenida les situaba cercanos o por encima de estadio 2.5 (afectación bilateral con recuperación en la prueba de retropulsión).

IV.3.2.4. Estudio individualizado de puntuaciones de la subescala I de la UPDRS.

Como ya se ha visto anteriormente esta subescala recoge aspectos relacionados con el estado mental, el comportamiento y el ánimo; aspectos todos más en relación con el estudio cognitivo motivo de este trabajo.

Por ello decidimos realizar un análisis específico de las puntuaciones individuales de cada ítem recogido, tanto entre los grupos según su situación final como en la cohorte global durante la primera evaluación (Tabla 11).

También se analizaron las diferencias en las puntuaciones de estos ítems referidas al grupo “cohorte” evaluado en dos ocasiones con intervalo medio de 10 años (Tabla 12).

Tabla 11: Descripción de las puntuaciones de ítems de subescala I de la UPDRS según la situación final del paciente en la cohorte.

UPDRS I	Cohorte				Fallecidos				Perdidos				Total			
	N	Sin dato	Media	DE	N	Sin dato	Media	DE	N	Sin dato	Media	DE	N	Media	DE	P
Alteración intelecto	28	1	0,57	0,79	41	0	1,05	0,94	21	0	0,90	0,99	90	0,87	0,92	0,107
Trastorno pensamiento	28	1	0,46	0,63	41	0	0,98	0,90	21	0	0,90	0,88	90	0,80	0,85	0,038
Depresión	28	1	0,68	0,67	41	0	0,85	0,81	21	0	0,81	0,87	90	0,79	0,78	0,661
Motivación/ Iniciativa	28	1	0,39	0,74	41	0	0,78	0,67	21	0	0,67	0,91	90	0,63	0,84	0,168

Los valores se muestran en media y DE; $p \leq 0,05$ es significativa.

Resultados

Tabla 12: Comparación de las puntuaciones inicial-final en el grupo “cohorte” de los diferentes ítems de subescala I de la UPDRS.

UPDRS I	N	Inicial		Final		Media de las diferencias	IC 95%		P
		Media	DE	Media	DE				
Alteración intelecto	26	0,58	0,80	1,12	0,99	-0,53	-0,94	-0,1	0,037
Trastorno pensamiento	26	0,50	0,64	1,35	1,01	-0,84	-1,31	-0,38	0,658
Depresión	26	0,65	0,68	0,69	0,69	-0,03	-0,37	-0,29	0,172
Motivación/ Iniciativa	26	0,42	0,64	0,92	0,74	-0,50	-0,79	-0,21	0,011

Los valores se muestran en media y DE; $p \leq 0,05$ es significativa.

La tabla 11 refleja los resultados obtenidos en los 4 ítems de la subescala I de la UPDRS. En los tres grupos formados según su situación final es reseñable que el grupo “fallecidos” fue el que obtuvo puntuaciones medias más altas en los cuatro ítems de la subescala, aunque solo el ítem *trastornos del pensamiento* muestra diferencias significativas entre grupos ($p=0,038$), siendo la media más alta la del grupo “fallecidos” (0,98; DE 0,9), cercana la del grupo “perdidos” (0,90; DE 0,88) y puntuación más baja el grupo “cohorte” (0,46; DE 0,63).

En la comparación de las puntuaciones inicial-final de los diferentes ítems de subescala I de la UPDRS en el grupo “cohorte” (Tabla 12), se aprecia el empeoramiento en el tiempo de las variables *alteración del intelecto* y *motivación/ iniciativa* (puntuación media final mayor que la media inicial).

El ítem *alteración del intelecto* parte de puntuación media inicial de 0,58 (DE 0,80) y evoluciona a 1,12 (DE 0,99); con una media de las diferencias de -0,53 ($p=0,037$).

El ítem *motivación/iniciativa* muestra una media inicial de 0,42 (DE 0,64) y final 0,92 (DE 0,74), con -0,50 de media de las diferencias ($p=0,011$).

IV.3. EVALUACIONES NEUROPSICOLÓGICAS.

A continuación se exponen las pruebas neuropsicológicas que se realizaron en el estudio, siendo ésta la parte más importante del mismo. Se presenta el análisis en 3 partes: En primer lugar, las puntuaciones de la primera evaluación neuropsicológica, en el año 2000, con una cohorte total de 92 pacientes. A continuación, comparación y análisis de los resultados obtenidos por cada uno de los grupos formados en este periodo de tiempo de 10 años según el estado final del paciente (grupo “cohorte”, “fallecidos” y “perdidos”). Para finalizar, se comparan las puntuaciones iniciales y finales del grupo “cohorte” de 29 pacientes, los únicos que tienen ambas evaluaciones realizadas.

IV.4.1. Resultados de la primera evaluación neuropsicológica.

En este apartado se describe la primera evaluación neuropsicológica. Se seleccionaron las pruebas teniendo en cuenta las alteraciones cognitivas propias de la EP, comenzando con test de cribado, evaluación de las actividades de la vida diaria y una batería integrada para varias funciones, valorando finalmente funciones concretas con pruebas específicas cognitivas, neuropsiquiátricas y del estado de ánimo.

Los valores en las tablas muestran la media y desviación estándar y máximo y mínimo de las puntuaciones obtenidas.

IV.4.1.1. Tests breves de cribado.

Las dos primeras pruebas MMSE y MEC evalúan orientación, memoria, atención, capacidad para seguir órdenes escritas y orales, escritura espontánea y habilidades visoconstructivas.

Tablas 13 y 14: **MMSE** y **MEC** en primera evaluación.

Tabla 13. **MMSE** en primera evaluación.

MMSE	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	92	0	25,7	3,8	15,00	30,00

Tabla 14. **MEC** en primera evaluación.

MEC	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	92	0	28,7	4,7	17,00	35,00

La puntuación media de la cohorte formada por los 92 sujetos incluidos en la primera evaluación en la prueba **Mini Mental State Examination (MMSE)** fue 25,7 puntos (por debajo de los 27 puntos que se consideran límite de la normalidad).

En la prueba **Mini Examen Cognoscitivo (MEC)**, la cohorte de 92 pacientes obtuvo una media de 28,7 puntos estando dentro del rango para la población de esta edad sin deterioro cognitivo.

Tabla 15: **Test del Reloj a la orden -TRO-** en primera evaluación

TRO	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	90	2	7,5	2,8	1,00	10,00

La prueba se aplicó a 90 pacientes, habiendo 2 que no pudieron ser evaluados. En esta parte del test (**TRO**) el punto de corte que muestra una mayor eficacia para el reconocimiento de deterioro cognitivo es de 6 puntos. La puntuación de la cohorte fue 7,5 puntos (DE 2,8), estando dentro de la normalidad.

IV.4.1.2. Evaluación de capacidad funcional.

La **subescala funcional de Blessed** evalúa tanto del deterioro cognitivo como el empeoramiento conductual. La puntuación máxima es 28 puntos, situándose el punto de corte en 9. Puntuaciones > de 4 hacen sospechar de deterioro cognitivo.

Para evaluar la subescala funcional Blessed se entrevistó al cuidador del enfermo.

Por esta razón, únicamente tenemos la puntuación de 70 pacientes, ya que no todos los pacientes venían acompañados por el cuidador que pudiera contestar a las preguntas.

Tabla 16: **Subescala funcional Blessed -DRS** en primera evaluación.

DSR	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Actividades Vida Diaria	70	22	0,76	0,75	0,00	3,50
Hábitos	70	22	0,90	1,45	0,00	6,00
Personalidad y conducta	70	22	1,62	1,98	0,00	7,00
Total	70	22	3,14	3,01	0,00	13,00

La puntuación media total fue 3,14 puntos, estando de nuevo en el límite que para esta prueba está en puntuaciones \geq de 4 puntos.

IV.4.1.3. Baterías integradas. Camcog.

Esta batería evalúa varias funciones organizadas en 8 subescalas (orientación, lenguaje, memoria, atención/concentración, praxias, cálculo, pensamiento abstracto y procesamiento visual). En el estudio se desglosó la subescala de memoria en tres partes (memoria, memoria repetición y memoria recuerdo) pudiendo así evaluar el ítem que más pudiera alterarse. Así también, la subescala lenguaje se desglosó para poder puntuar la evocación categorial de animales, pues se considera un buen indicador de disfunción

ejecutiva, que suele alterarse en la EP. De esta manera se puede ver la evolución en cada una de estas funciones con el tiempo de manera detallada.

Tabla 17: **Camcog** en primera evaluación.

CAMCOG	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Orientación	92	0	9,1	1,5	2,0	10,0
Lenguaje	92	0	21,9	3,1	14,0	28,0
Animales	92	0	14,7	6,1	5,0	42,0
Memoria	92	0	17,5	3,7	9,0	23,0
Atención/Concentración	92	0	8,9	4,4	0,0	15,0
Memoria Reconocimiento	92	0	1,9	1,1	0,0	3,0
Lenguaje Comprensión	92	0	1,9	0,2	1,0	2,0
Praxias	92	0	15,7	3,7	3,0	20,0
Cálculo	92	0	1,6	0,7	0,0	2,0
Memoria Recuerdo	92	0	1,9	1,62	0,0	5,0
Pensamiento abstracto	92	0	6,5	2,8	0,0	10,0
Procesamiento Visual	92	0	5,7	1,6	3,0	10,0
Tiempo	92	0	0,9	0,3	0,0	1,0
Total	92	0	93,6	17,6	51,0	107,0

La puntuación máxima en esta prueba es 107, estando el punto de corte en 69/70 para discriminar un sujeto demente, según la validación que hemos utilizado de López Pousa (López Pousa et al ,1986). La puntuación media total está dentro de la normalidad (93,6 puntos), siendo las puntuaciones más bajas en las pruebas de “animales” (evocación categorial), atención/ concentración, memoria-recuerdo y procesamiento visual.

IV.4.1.4. Atención y funciones ejecutivas.

Tabla 18: **Trail Making Test-TMT** primera evaluación.

TMT	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Trail Making Test A	90	2	130,3	92,5	0,0	460,0
Trail Making Test B	87	5	205,6	121,9	0,0	590,0

La puntuación de corte para la parte A es ≤ 104 segundos, obteniendo la cohorte en 130,30 segundos, por lo que necesitó mayor tiempo de ejecución. Y en la parte B, el punto de corte lo tenemos en una puntuación \leq a 220 segundos, con media obtenida de

205,6 segundos, es decir, el tiempo de ejecución fue menor, estando la puntuación dentro de la normalidad. No todos los pacientes que realizaron la parte A (N= 90) fueron capaces de realizar la parte B (N=87).

Tabla 19: **Test Stroop** en primera evaluación.

Stroop	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Stroop P directas	89	3	79,7	20,5	38,0	145,0
Stroop C directas	89	3	51,7	13,5	16,0	82,0
Stroop PC directas	89	3	36,1	10,5	15,0	59,0
Stroop PC típicas	89	3	35,4	10,4	10,0	68,0
Stroop PC típicas	89	3	31,0	9,3	10,0	52,0
Stroop PC típicas	89	3	40,6	10,5	20,0	64,0
Interferencia directas	89	3	5,3	7,5	-12,6	25,6
Interferencia típicas	89	3	55,1	7,5	38,0	74,0

P=Palabras; C= Colores; PC= Palabra/Color.

El tets Stroop se aplicó a 89 pacientes, no pudiendo ser evaluados los 3 restantes. Según los resultados del test para población española, la puntuación media de esta edad en la parte P (palabra) sería 113 y puntuación típica 47, estando la cohorte en 79,7 y su puntuación típica (PT) en 35,4; En la parte C (colores) la puntuación media poblacional sería 71, y su puntuación típica 44, obteniendo nuestra cohorte 51, 7 y PT 31; en la parte de PC (palabra-color) la puntuación media para la población sería 43, y PT 44, siendo en la cohorte 36,1 y PT 40,6. La puntuación directa de interferencia media en población general sería 1,7, y puntuación típica 49, mientras que en la cohorte la puntuación de interferencia directa fue 5,3 y la puntuación típica 55,1. En este test, se pueden considerar significativos los resultados que distan en sus puntuaciones al menos 10 puntos T, y los límites considerados normales se encuentran entre 35 y 65 puntos T en cualquiera de las puntuaciones. Observamos que las puntuaciones medias de la cohorte fueron inferiores a las de la población general de esta edad.

La puntuación media en interferencia- puntuaciones directas fue 5,3 (DE 7,5) y la puntuación media en interferencia- puntuaciones típicas fue 55,1 (DE 7,5).

Tabla 20: **Clave de números-Test Barcelona** en primera evaluación.

Clave de números	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	90	2	10,7	8,5	0,0	42,0

La **Clave de números** se aplicó a 90 pacientes de la cohorte inicial. La puntuación media que obtuvo el grupo de pacientes fue 10,7 (DE 8,5), estando el límite en 12 puntos y la normalidad en un intervalo de 13 a 29 puntos. Por tanto, se refleja una puntuación por debajo del límite.

Tabla 21: **Secuencias alternantes-Test Barcelona** en primera evaluación.

Secuencias alternantes	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	87	5	1,4	0,8	0,0	2,0

De este subtest del Test Barcelona, nos faltan los datos de 5 pacientes que no pudieron ser evaluados.

Los datos de los 87 evaluados muestran una puntuación media de 1,4 (DE 0,8). La puntuación máxima son 2 puntos si la secuencia gráfica está correctamente realizada.

IV.4.1.5. Memoria y capacidad visoconstructiva.

Tabla 22: **Figura compleja de Rey-Osterreith** en primera evaluación.

Figura Compleja de Rey	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Copia Rey	91	1	20,9	12,6	0,0	36,0
Rey Memoria LP	88	4	6,9	6,8	0,0	28,0

Copia Rey: Copia del dibujo de la figura de Rey; **Rey Memoria LP:** Dibujo a los 30 minutos;

Los resultados muestran una media de 20,9 puntos (DE 12,6) para la copia del dibujo, y en la realización de la copia a los 30 minutos la media obtenida fue 6,9 puntos, con puntuación máxima de 36 puntos.

IV.4.1.6. Percepción visoespacial.

Tabla 23: **Imágenes superpuestas- Test Barcelona** en primera evaluación.

Imágenes superpuestas	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	88	4	24,5	7,1	0,0	34,0

La media fue 24,5 (DE 7,1), estando el límite para una población geriátrica en 19 puntos, por lo que, en el primer estudio, nuestra cohorte se mantenía dentro de la normalidad.

IV.4.1.7. Praxias.

Tabla 24: **Praxis constructiva gráfica. Dibujo cubo-Test de Barcelona** en primera evaluación.

Praxis constructivas gráficas	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Praxias Cubo	90	2	1,8	1,0	0,0	3,0

Para las **praxias constructivas** se utilizó únicamente la parte de la copia del dibujo en la realización del cubo. Se aplicó a 90 de los 92 pacientes de la muestra inicial. La forma que utilizamos para puntuar fue la directa, sin contabilizar tiempo, siendo la puntuación máxima para la copia del cubo 3 puntos, si estaba la reproducción perfecta, y 0 la mínima si había la alteración grave del dibujo. La media obtenida fue 1,8.

IV.4.1.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas.Tabla 25: **Inventario Neuropsiquiátrico- NPI** en primera evaluación.

NPI	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
Delirios	67	25	0,64	2,3	0,00	12,00
Alucinaciones	67	25	0,21	0,7	0,00	3,00
Agitación/agresividad	67	25	0,81	1,8	0,00	8,00
Depresión	67	25	1,51	2,5	0,00	12,00
Ansiedad	67	25	1,37	2,6	0,00	12,00
Euforia	67	25	0,07	0,4	0,00	3,00
Apatía/ indiferencia	67	25	1,51	2,7	0,00	12,00
Desinhibición	67	25	0,18	0,9	0,00	6,00
Irritabilidad	67	25	1,10	2,5	0,00	12,00
Conducta motora aberrante	67	25	0,55	2,2	0,00	12,00

El **NPI** se aplicó a los cuidadores de los pacientes, un total de 67. Las puntuaciones más altas en la primera evaluación las encontramos en los ítems *depresión*, media 1,51 (DE 2,5), también en *apatía-indiferencia* con una media de 1,51 (DE 2,7), el ítem *ansiedad* con 1,37 (DE 2,6) y el ítem *irritabilidad* con 1,10 y DE 2,5.

Tabla 26: **Escala de Hamilton para la depresión- HDRS** en la primera evaluación.

HDRS	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	90	2	5,5	5,9	0,00	25,00

Se aplicó a 90 de los 92 pacientes. La puntuación media en esta escala en nuestro grupo de pacientes fue 5,5 (DE 5,9) por lo que está dentro del punto de corte de “no deprimido” (intervalo de 0 a 7 puntos).

Tabla 27: **Escala de depresión de Yesavage- GDS** en primera evaluación.

GDS	N	Sin dato	Media	DE	Mínimo	Máximo
	92	0	5,2	3,3	0,0	13,0

En esta escala, las puntuaciones superiores a 5 puntos son indicativas de depresión, obteniendo una media de 5,2 puntos en esta primera evaluación, por tanto, en el límite del punto corte para diagnóstico de este trastorno.

IV.4.2. Descripción global de las variables neuropsicológicas según el estado final del paciente.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los tres grupos que se formaron según la situación de los pacientes transcurridos los 10 años de evolución del estudio. Recordemos que se formaron el grupo “cohorte” con 29 pacientes, el grupo “fallecidos” con 42 pacientes y el grupo “perdidos” con 21 pacientes. Estas fueron las puntuaciones obtenidas en la primera evaluación y la comparación entre grupos:

Los valores representan la media y desviación estándar; $p < 0,05$ es significativa.

IV.4.2.1. Tests breves de cribado.

Tabla 28: **MMSE** comparación 3 grupos.

MMSE	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	27,5	2,7	24,9	3,9	24,57	3,92	0,005

Tabla 29: **MEC** comparación 3 grupos.

MEC	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	30,6	3,5	27,9	5,0	27,6	4,6	0,026

En las pruebas de cribado **MMSE** y **MEC** los resultados fueron significativos ($p = 0,005$ y $p = 0,026$ respectivamente) lo que nos indica que hay diferencias entre los grupos.

Resultados

En el **MMSE** el grupo “cohorte” obtuvo una media de 27,5 puntos, siendo superior a la de “fallecidos” (24,9 puntos) y “perdidos” (24,6 puntos). Esta puntuación media del grupo “cohorte”, está dentro del rango de normalidad, siendo los “fallecidos” y “perdidos” los que puntúan justo en el límite inferior del rango (24 puntos).

El **MEC** muestra que la media fue también superior en el grupo “cohorte” (30,6 puntos), dato que confirma el aportado por el MMSE. El rango de normalidad en esta prueba está en 35-27 puntos, siendo el grupo “cohorte” el que se mantiene dentro este rango y obteniendo los grupos “fallecidos” y “perdidos” una puntuación en el límite inferior.

Tabla 30: **Test del Reloj a la orden** comparación 3 grupos.

TRO	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	8,6	2,7	6,7	2,9	7,4	2,6	0,012

La puntuación en esta prueba indica que el grupo “cohorte” está dentro de rango de puntuación normal, con una media de 8,6, siendo superior en comparación con el grupo “fallecidos” con 6,7 y “perdidos” con 7,4. Las diferencias son significativas entre grupos de nuevo ($p=0,012$).

IV.4.2.2. Evaluación de la capacidad funcional.

Tabla 31: **Blessed- subescala funcional -DRS** comparación 3 grupos.

DRS	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Cambios actividades vida diaria	0,55	0,65	0,88	0,86	0,81	0,56	0,278
Cambios hábitos	0,30	0,80	1,30	1,72	0,80	1,21	0,046
Cambios personalidad y conducta	1,25	1,74	1,67	1,96	2	2,33	0,536
TOTAL	2,13	2,15	3,62	3,25	3,38	3,28	0,202

En la subescala DRS de Blessed, el grupo “cohorte” refleja menor media que los otros dos grupos, siendo en esta escala a mayor puntuación, mayor deterioro en estas áreas. En el ítem *Cambio de hábitos* se observan diferencias significativas entre grupos, con una $p= 0,046$.

IV.4.2.3. Baterías integradas. Camcog.

Tabla 32: **Prueba Camcog**, comparación 3 grupos.

CAMCOG	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Orientación	9,4	1,2	8,8	1,7	9,1	1,5	0,304
Lenguaje	23,2	2,9	21,6	3,1	21,0	2,9	0,021
Animales	18,9	6,9	13,0	4,7	12,1	4,7	0,000
Memoria	19,7	2,3	16,4	4,1	16,5	3,4	0,000
Atención/concentración	10,5	3,9	8,7	4,6	7,4	4,3	0,040
Memoria Repetición	2,6	0,6	1,7	1,1	1,4	1,2	0,000
Lenguaje	2,0	0,0	1,9	0,3	2,0	0,0	0,162
Praxias	17,0	2,9	14,9	3,9	15,4	3,7	0,049
Cálculo	1,8	0,5	1,5	0,7	1,4	0,8	0,053
Memoria Recuerdo	2,7	1,5	1,6	1,5	1,6	1,7	0,006
Pensamiento Abstracto	7,5	1,9	6,1	3,1	5,9	2,8	0,064
Procesamiento Visual	6,5	1,5	5,5	1,5	4,9	1,5	0,001
Tiempo	1,0	0,0	0,9	0,3	0,8	0,4	0,060
TOTAL	100	6,5	74,3	37,7	73,4	34,2	0,004

En la batería **Camcog** se muestran diferencias significativas en varias subescalas.

En la prueba de lenguaje las diferencias fueron significativas ($p=0,021$), obteniendo el grupo “cohorte” la puntuación media más alta (23,2 DE 2,9 en lenguaje y 18,9 DE 6,9

Resultados

en fluencia categorial) frente a los otros dos grupos, cuyas puntuaciones medias y desviación estándar indican que algunos de los pacientes ya estaban por debajo del límite de diez palabras en la prueba de fluencia categorial.

Las puntuaciones en memoria, reconocimiento y recuerdo también nos muestran diferencias significativas entre grupos, siendo $p= 0,000$ en memoria, $p= 0,000$ en reconocimiento y $p= 0,006$ en recuerdo. De nuevo es el grupo “cohorte” el que muestra mayor puntuación media en estas pruebas en comparación con los otros dos.

Las puntuaciones en las pruebas de atención y concentración nos muestran también diferencias significativas ($p= 0,040$), así como en las praxias ($p= 0,049$) y el procesamiento visual ($p= 0,001$). Se refleja un mejor rendimiento en esta batería del grupo “cohorte”. En la puntuación total se muestran diferencias significativas con una puntuación en el grupo “cohorte” de 100 puntos y DE 6,5, bastante superior a las medias de los grupos “fallecidos” y “perdidos”.

IV.4.2.4. Atención y funciones ejecutivas.

Tabla 33: **Trail Making Test-TMT** comparación tres grupos.

TMT	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
TMT A	83,5	43,0	139,3	103,1	175	94,7	0,001
TMT B	192,3	90,8	209,2	133,6	217	138,8	0,763

TMT A: Trail Making Test parte A; **TMT B:** Trail Making Test parte B.

En esta prueba, el tiempo medio empleado por el grupo “cohorte” (83,5 segundos) fue inferior al del grupo “fallecidos” (139,3 segundos) y al de grupo “perdidos” (175 segundos). Sólo la puntuación del grupo “cohorte” está dentro del límite de la normalidad según la corrección de la prueba (104 segundos). Se encuentran diferencias significativas entre los grupos en esta parte del test, con una $p=0,001$. Sin embargo, en

la segunda parte no las hay, estando de nuevo el menor tiempo de ejecución en el grupo “cohorte” (192,3 segundos).

Tabla 34: **Test Stroop** comparación 3 grupos.

Stroop	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		p
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Stroop P directas	92,1	19,3	74,1	20,8	73,5	13,8	0,000
Stroop C directas	60,8	9,3	46,7	13,7	48,8	12,9	0,000
Stroop PC directas	42,3	9,0	33,0	10,2	33,3	9,6	0,000
Stroop P típicas	41,9	9,7	32,3	10,6	32,5	6,8	0,000
Stroop C típicas	37,4	6,1	27,5	9,5	29,1	8,1	0,000
Stroop PC típicas	46,8	9,1	37,7	10,1	37,8	9,6	0,000
Interferencias Directas	5,9	7,1	5,2	8,0	4,5	7,2	0,777
Interferencias Típicas	55,5	6,9	55,2	8,3	54,1	7,0	0,805

P= palabras; C= Colores; PC= Palabras/Color.

En este test hay diferencias significativas en las tres partes de las que consta la prueba, en sus puntuaciones directas y típicas, con una $p= 0,000$ en todas ellas. Las puntuaciones más altas fueron para el grupo “cohorte”, siendo éste mejor en la realización de las tres partes. Sin embargo no hay diferencias significativas en las puntuaciones de interferencia.

Tabla 35: **Clave de números** comparación 3 grupos.

Clave de Números	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	15,6	9,7	8,2	7,3	8,3	5,5	0,000

La mayor puntuación de esta prueba la obtiene de nuevo el grupo “cohorte” con una media de 15,6, siendo el único que está dentro del rango de normalidad (13-29 puntos). Los otros dos estarían por debajo del límite de la prueba (12 puntos). Hay diferencias significativas ($p=0,000$).

Tabla 36: **Secuencias alternantes** comparación 3 grupos.

Secuencias alternantes	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	1,7	0,7	1,3	0,8	1,2	0,9	0,052

En la prueba **Secuencias alternantes** del Test Barcelona la mayor puntuación media es la del grupo “cohorte” (1,7; DE 0,7), después la del grupo “fallecidos” (1,3; DE 0,8) y por último “perdidos” (1,2; DE 0,9). La puntuación $p=0,052$ no llega a ser significativa pero muestra una tendencia.

IV.4.2.5. Memoria y capacidad visoconstructiva.

Tabla 37: **Figura Compleja de Rey** comparación 3 grupos.

	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		<i>P</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Copia Rey	28,4	8,3	17,2	13,6	17,7	10,9	0,000
Memoria LP	10,8	7,2	5,4	6,7	4,8	5,1	0,002

Copia Rey: Copia de la figura; **Memoria LP:** Dibujo figura a los 30 minutos.

El grupo “cohorte” obtuvo puntuaciones medias más altas en las dos partes del test, superando los “fallecidos” y “perdidos” tanto en la copia como en el recuerdo inmediato y diferido. Las puntuaciones entre los grupos son significativas en la copia de la figura ($p=0,000$) en dibujo a los 30 minutos ($p=0,002$)

IV.4.2.6. Percepción visoespacial.

Tabla 38: **Imágenes superpuestas- Test Barcelona** comparación 3 grupos.

	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Imágenes superpuestas	28,5	4,9	22,4	7,3	23	7,3	0,001

En la prueba de “**imágenes superpuestas**”, la mejor puntuación la obtuvo la “cohorte” con una media de 28,50 puntos (DE 4,90) frente a los 22,38 puntos de “fallecidos” y los 23 puntos del grupo “perdidos”. Todos muestran una puntuación por encima del

límite establecido para el diagnóstico de alteración visoespacial en esta prueba, que es 19 puntos.

IV.4.2.7. Praxias.

Tabla 39: **Praxias Cubo-Test de Barcelona** comparación 3 grupos.

Praxias cubo	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		<i>p</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	2,1	0,8	1,8	1	1,2	1	0,005

En la evaluación de las praxias mediante la **figura del cubo**, la puntuación más alta la obtuvieron los pacientes del grupo “cohorte” (2,1; DE 0,8), después los “fallecidos” con puntuación media 1,8 y DE 1 y, por último, los “perdidos” con una media 1,2 y DE 1. Por tanto, fue el grupo “cohorte” el que mejor realizó la copia del dibujo. La $p=0,005$ es significativa, mostrando diferencias entre los grupos.

IV.4.2.8. Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Tabla 40: **Inventario neuropsiquiátrico-NPI** comparación 3 grupos.

NPI	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		<i>P</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Delirios	0	0	0,9	2,8	0,9	2,4	0,357
Alucinaciones	0	0	0,2	0,6	0,5	1,1	0,091
Agitación	0,4	1	1,1	2,3	0,6	1,7	0,382
Depresión	0,8	1,2	2,1	3,2	1,1	1,6	0,132
Ansiedad	0,8	1,5	1,8	3,3	1,3	1,7	0,432
Euforia	0,0	0,0	0,2	0,6	0,0	0,0	0,297
Apatía	0,6	1,3	2,1	3,4	1,3	2,4	0,158
Desinhibición	0,0	0,0	0,2	1,1	0,3	1,0	0,607
Irritabilidad	0,5	1	1,6	3,4	0,9	1,5	0,330
Conducta Motora Aberrante	0,7	2,8	0,5	2,2	0,4	1,5	0,891

Los ítems que más puntuaron en el **NPI** fueron depresión, ansiedad y apatía e irritabilidad. El grupo con puntuaciones medias más altas es el grupo “perdidos”. No encontramos diferencias significativas en ninguno de los ítems.

Tabla 41: **Escala de Hamilton para la depresión-HDS** comparación 3 grupos.

HDS	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		<i>P</i>
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	5,6	6,6	5,1	5,5	6	6,4	0,847

Los tres grupos obtuvieron una puntuación dentro del rango “no depresión” para esta escala (de 0 a 7 puntos), siendo la puntuación media menor la de los “fallecidos” (5,1; DE 5,5). El grupo “cohorte” obtuvo 5,6 y el grupo “perdidos” 6 puntos. En esta escala no se encuentran diferencias significativas entre grupos ($p=0,847$).

Tabla 42: **Escala de depresión Yesavage** comparación 3 grupos.

Yesavage	Cohorte		Fallecidos		Perdidos		P
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
	3,9	2,4	5,5	3,5	6,1	3,8	0,053

La media más baja la obtuvo el grupo “cohorte” (3,9; DE 2,4). El grupo “fallecidos” (5,5; DE 3,5) y “perdidos” (6,1; DE 3,8), reflejan puntuaciones más altas. El punto de corte indicativo de depresión en esta prueba es 5 puntos, habiéndolo superado “fallecidos” y “perdidos”. Las diferencias no son significativas pero hay una tendencia ($p=0,053$). Posiblemente, si la muestra fuera mayor, podrían aparecer diferencias significativas entre grupos.

IV.4.3. Comparación inicial-final. Variables neuropsicológicas en el grupo “cohorte”.

Para terminar con la evaluación neuropsicológica del estudio, se presentan a continuación los datos obtenidos en la segunda evaluación de los 29 pacientes del grupo “cohorte” que constituyeron la muestra final, comparando las puntuaciones obtenidas en los dos momentos del estudio, para poder valorar la evolución de estos pacientes, así como las funciones más deterioradas y las más preservadas con el paso del tiempo.

IV.4.3.1. Test breves de cribado.

Tabla 43: **Mini Mental State Examination** inicial-final.

MMSE	N	Inicial		Final		Media diferencia	IC 95%		P
		Media	DE	Media	DE				
	28	27,5	2,7	25,9	3,5	1,5	0,2	2,,8	0,022

En la prueba **MMSE** se obtuvo una puntuación media inicial de 27,5 puntos (DE 2,7) frente a una final de 25,9 puntos (DE 3,5), siendo la diferencia significativa entre los dos momentos evaluados ($p= 0,022$). La media descendió 1,5 puntos en el transcurso de los 10 años.

Tabla 44: **Mini Examen Cognoscitivo** inicial-final.

MEC	N	Inicial		Final		Media diferencia	IC 95%		p
		Media	DE	Media	DE				
	28	30,1	3,5	29	4,5	1,5	-0,6	2,,9	0,058

En el **MEC** se observó un descenso de 1,46 puntos entre la evaluación inicial y final. La $p= 0,058$, aunque no es significativa, refleja una tendencia, puesto que, posiblemente con una muestra mayor, llegaría a serlo.

Tabla 45: **Test del Reloj a la orden (TRO)** inicial-final.

TRO	Inicial			Final		Media diferencia	IC 95%		P
	N	Media	DE	Media	DE				
	27	8,6	2,2	5,7	3,4	2,9	1,7	3,9	<0,001

En las puntuaciones de la prueba del **TRO** a la orden, se encontraron de nuevo diferencias significativas. La puntuación media inicial (8,6 y DE 2,7), fue superior a la final (5,7 y DE 3,4). Esta prueba es eficaz para detección de deterioro cognitivo a partir de 6 puntos. Así, observamos en la segunda evaluación un descenso de 2, 85 puntos, quedando la media en 5,70 puntos, es decir, por debajo de los 6 puntos.

IV.4.3.2. Evaluación de la capacidad funcional.

Tabla 46: **Subescala de demencia de Blessed-DRS** puntuación inicial-final.

DRS	Inicial			Final		Media diferencias	IC 95%		P
	N	Media	DE	Media	DE				
Activ Vida Diaria	20	0,5	0,7	3,8	2,4	-3,2	-4,2	-2,1	<0,001
Personalidad conducta	20	1,3	1,7	1,6	1,6	-0,3	-1,4	0,83	0,56
Hábitos	20	0,3	0,8	2,7	2,3	-2,4	-3,4	-1,3	0,00
TOTAL	20	2,1	2,2	8,1	5	-5,9	-8,3	-3,5	<0,001

La **DRS** se aplicó en ambas evaluaciones a 20 cuidadores que acompañaron a los pacientes. La puntuación media en la primera evaluación fue 2,1 y DE 2,2. En la segunda, fue 8,1 y DE 5. Esta prueba mostró diferencias significativas en 2 subescalas (“Actividades Vida Diaria” y “Hábitos”) y también en el total. La media de las diferencias entre los momentos inicial y final fue de, con un aumento considerable en la puntuación final.

Los puntos de corte < 3 en la DRS indican ausencia de deterioro, ≥ 4 deterioro cognitivo y puntuaciones > 9 son indicativas de demencia senil o deterioro grave.

IV.4.3.3. Baterías integradas. Camcog.

Tabla 47: **Camcog** puntuación inicial-final.

CAMCOG	Inicial			Final		Media diferencias	IC 95%		p
	N	Media	DE	Media	DE				
Orientación	28	9,4	1,2	9,2	1,3	0,2	-0,5	0,9	0,60
Lenguaje	27	23,1	2,9	21,6	6,3	1,5	-0,7	3,7	0,18
Animales	27	19,1	7,1	14,6	5	4,5	1,7	7,2	<0,001
Memoria	27	19,6	2,3	18,6	3,4	1	-0,3	2,2	0,13
Atención concentración	26	10,2	4	3,7	0,7	6,5	1	3,4	<0,001
Memoria Reconocimient	26	0,6	0,1	1	0,2	0,4	-0,2	0,8	0,17
Lectura comprensiva	26	2	0	2	0,2	0	-0,0	0,1	0,33
Praxias	26	17	3	15,6	2,9	1,4	0,4	2,4	0,01
Cálculo	27	1,8	0,5	1,8	0,4	0,0	-0,3	0,3	1,00
Memoria Recuerdo	26	2,8	1,5	2,9	0,8	-0,1	-0,6	0,4	0,75
Pensamiento abstracto	26	7,5	2	7,5	2,2	-0,0	-0,7	0,6	0,90
Procesamiento visual	26	6,3	1,5	5,6	1,7	0,7	0,1	1,3	0,03
Tiempo	26	1,00	0,0	0,9	0,3	0,1	-0,0	0,2	0,16
Total	26	102,7	12,5	96,8	17,3	5,8	-14,7	9,2	0,55

En la batería **Camcog**, las diferencias significativas entre los dos momentos de evaluación las encontramos en las variables animales (evocación categorial), atención/concentración, praxias y procesamiento visual.

En la **evocación categorial** encontramos diferencias significativas ($p < 0,001$), siendo la media en la primera evaluación 19,1 (DE 7,1), y en la segunda 14,6 (DE 5). La media de las diferencias fue 4,4.

Resultados

En **atención/concentración** la puntuación media inicial fue 10,2 (DE 4) y la final fue 8,1 (DE 3,7), siendo la media de las diferencias 2,2. También encontramos diferencias significativas en esta variable, con una puntuación de $p < 0,001$.

En las praxias la media final es también inferior a la inicial (media de las diferencias 1,4). De nuevo obtenemos diferencias significativas entre las dos evaluaciones en el grupo “cohorte”, siendo la $p = 0,01$.

En la tarea de **procesamiento visual** encontramos diferencias significativas entre el momento inicial y final ($p = 0,03$). La puntuación media final de la cohorte está por debajo de la inicial en 0,7 puntos.

IV.4.3.4. Atención y funciones ejecutivas.

Tabla 48: **Trail Making Test** puntuación inicial-final.

TMT	N	Inicial		Final		Media diferencias	IC 95%		P
		Media	DE	Media	DE				
Trail Making Test A	26	84,6	44,5	123,2	86	-38,5	-66,9	-10,1	0,01
Trail Making Test B	22	166,4	77,6	272,9	141,7	-106,5	-169,4	-43,6	<0,001

Se reflejó un aumento del tiempo de ejecución de cada una de sus partes en el momento final. Así, en la primera parte de este test (parte A) la media de tiempo empleado en la evaluación inicial fue 84,6 segundos frente a 123,2 segundos en la final. En la parte B, se observa un aumento del tiempo empleado en la segunda evaluación (166,4 segundos de media en la evaluación inicial frente a 272,9 segundos en la evaluación final). Por tanto, encontramos diferencias significativas entre los dos momentos tanto en la parte A del test ($p = 0,01$), como en la parte B ($p < 0,001$).

Tabla 49: **Test stroop** inicial-final.

Stroop	Inicial			Final		Media de las diferencias	IC 95%		p
	N	Media	DE	Media	DE				
Stroop P directas	25	93,1	20,2	70,5	26,7	22,6	16,7	28,4	<0,001
Stroop C directas	25	61	9,8	51	14,9	10,1	5,1	15,1	<0,001
Stroop PC directas	25	42,2	9,4	36,4	9,6	5,9	1,7	10	0,01
Stroop P típicas	25	42,4	10	32,2	12,8	10,2	7,28	13,2	<0,001
Stroop C típicas	25	37,5	6,5	31,8	10,5	5,8	2,2	9,3	<0,001
Stroop PC típicas	25	46,8	9,6	39,4	13,1	7,4	2,1	12,6	0,01
Interferencia Directas	25	5,8	7,4	8	11,4	-2,2	-6,7	2,1	0,30
Interferencia Típicas	25	55,4	7,2	55,2	12,9	0,2	-5,8	6,1	0,96

P= Palabras; C= Colores; PC= Palabra/Color.

Se obtuvieron diferencias significativas en las puntuaciones directas del **test Stroop**, tanto en la lectura de las palabras, como en la lectura de colores y la tercera parte de la prueba, en la que deben leer el color de la tinta en la que está escrita la palabra. Además, se encontraron diferencias significativas en las puntuaciones típicas en las tres partes del test. Sin embargo, no hubo en las interferencias directas ni en interferencias típicas. La media de las puntuaciones iniciales fue bastante superiora las finales, siendo siempre la diferencia de medias positiva (es decir, mayor puntuación inicial que final, por lo tanto, peor ejecución de la prueba final), excepto en la de interferencias directas que mostró una media mayor en la puntuación final (8,04) frente a la media inicial (5,79).

Tabla 50: **Clave de números-Test de Barcelona** inicial-final.

Clave de números	Inicial			Final		Media diferencia	IC 95%		p
	N	Media	DE	Media	DE				
	26	16,15	10,04	10,08	7,58	6,08	3,88	8,27	<0,001

En el subtest **Clave de números**, la p fue significativa ($p < 0,001$). La puntuación media obtenida en la primera evaluación fue 16,15 (DE 10,04), frente a la segunda con 10,08 (DE 7,58). La puntuación en el año 2010 fue inferior a la inicial, con una diferencia de 6,08 puntos.

Tabla 51: **Secuencias alternantes-Test Barcelona** inicial-final.

Secuencias alternantes	Inicial			Final		Media diferencias	IC 95%		P
	N	Media	DE	Media	DE				
	26	1,67	0,70	1,42	0,65	0,25	-0,01	0,51	0,06

En la prueba de **Secuencias alternantes**, la puntuación media inicial (1,67; DE 0,80) fue superior a la final (1,42; DE 0,65), con una diferencia de 0,25. La $p = 0,06$ no es significativa, pero muestra una tendencia.

IV.4.3.5. Percepción visoespacial.

Tabla 52: **Imágenes superpuestas-Test de Barcelona** inicial-final.

Imágenes superpuestas	N	Inicial		Final		Media diferencia	IC 95%		p
		Media	DE	Media	DE				
	26	28,54	4,97	23,42	8,35	5,12	2,45	7,78	<0,001

En el test de **Imágenes superpuestas** encontramos diferencias significativas entre la media inicial (28, 54; DE 4,97) y final (23,42; DE 8,35), siendo la media de las diferencias 5,12, por lo se refleja peor rendimiento al final del estudio.

IV.4.3.6. Praxias.

Tabla 53: Praxias cubo- Test Barcelona **inicial-final**.

Praxias	N	Inicial		Final		Media diferencias	IC 95%		P
		Media	DE	Media	DE				
Praxias cubo	26	2,08	0,80	1,42	0,90	0,65	0,33	0,98	<0,001

En la evaluación de praxias, se evaluó el **dibujo del cubo** obteniendo una puntuación media inicial de 2,08 (DE 0,80) y una final de 1,42 (DE 0,90). La media de las diferencias es 0,65 y la $p < 0,001$ siendo significativa. La media final fue inferior, por lo que se refleja una peor ejecución con el paso del tiempo.

IV.4.3.7. Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Tabla 54: Neuropsychiatric Inventory –NPI inicial-final.

NPI	N	Inicial		Final		Media diferencias	IC 95%		P
		Media	DE	Media	DE				
Delirios	19	0	0	0,47	1,22	-0,47	-1,06	0,11	0,11
Alucinaciones	19	0	0	1,11	1,37	-1,11	-1,77	-0,44	<0,001
Agitación	19	0,42	1,02	0,42	1,26	0,00	-0,83	0,83	>0,999
Depresión	19	0,79	1,18	1,47	1,65	-0,68	-1,56	0,2	0,12
Ansiedad	19	0,79	1,47	1,84	1,92	-1,05	-2,19	0,09	0,07
Euforia	19	0	0	0,11	0,32	-0,11	-0,26	0,05	0,16
Apatía	19	0,63	1,30	1,16	1,68	-0,53	-1,43	0,37	0,23
Desinhibición	19	0	0	0,37	0,90	-0,37	-0,8	0,06	0,09
Irritabilidad	19	0,53	0,96	0,47	1,17	0,05	-0,58	0,68	0,86
Conducta motora aberrante	19	0,74	2,77	0,58	1,12	0,16	-1,35	1,67	0,83

Los datos del **NPI** mostraron diferencias significativas en la variable “alucinaciones”, siendo la puntuación inicial 0, es decir, la “cohorte” no presentaba alucinaciones, pero en su evolución presentaron un aumento de este síntoma, con una media final 1,11 (DE 1,37) Por tanto se observan diferencias significativas con $p < 0,001$, lo que indica la aparición de estos síntomas en el grupo “cohorte” tras los 10 años de evolución.

Tabla 55: **Escala de depresión Yesavage** inicial-final.

Yesavage	Inicial			Final			IC 95%		p
	N	Media	DE	Media	DE	Media diferencia			
	28	3,82	2,29	5,32	2,67	-1,5	-2,62	-0,38	0,01

Los datos que presentó la prueba Yesavage mostraron diferencias significativas entre el momento inicial y el final. La media de la primera evaluación fue 3,82 (DE 2,67) y la media en la segunda fue 5,32 (DE 2,67), siendo la media de las diferencias de -1,5 y la $p = 0,01$. El punto de corte es de 5 puntos más, superándolo por unas décimas en el momento final.

IV.4.4. Pruebas neuropsicológicas incluidas en la segunda evaluación.

IV.4.4.1. Atención y funciones ejecutivas.

Tabla 56: **Fluencia fonémica: P y FAS** en segunda evaluación.

Fluencia fonémica	N	Sin dato	media	DE	mínimo	máximo
P	28	1	10,2	5,2	3	21
F	28	1	7,2	3,7	2	17
A	28	1	6,2	4	1	15
S	28	1	7,9	4,7	1	16

La **fluencia fonémica** tiene el corte de puntuación considerado “dentro de la normalidad” en 10 puntos. En la variable “P” obtuvo una media de 10,2 puntos, estando esta puntuación en el límite de la normalidad. En la prueba FAS, las medias obtenidas fueron: para “F”: 7,2 puntos; para “A”: 6,2 puntos y para “S”: 7,9 puntos. La puntuación de las tres variables es, por tanto, inferior al límite establecido. Únicamente un sujeto de los 29 de la “cohorte” no realizó esta prueba.

IV.4.4.2. Percepción visoespacial.

Tabla 57: **Juicio de Orientación de Líneas-JOL** en segunda evaluación.

Juicio de orientación de líneas	N	Sin dato	media	DE	mínimo	máximo
JOL	26	3	15,5	4,9	7	29

La puntuación media obtenida por el grupo “cohorte” fue 15,5 (DE 4,9). Se considera que puntuaciones entre 15 y 18 indican alteraciones moderadas en la habilidad de organizar líneas, y las inferiores a 15 puntos alteración grave en esta capacidad (Benton, 1994), estando en el límite inferior del rango. Fueron 26 pacientes los que realizaron la prueba **JOL**.

IV.4.4.3. Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Tabla 58: Inventario Neuropsiquiátrico-NPI en **segunda evaluación**.

Inventario Neuropsiquiátrico	N	Sin dato	media	DE	mínimo	máximo
Sueño/ conductas nocturnas	29	0	0,9	1,3	0	5
Apetito/ hábitos alimenticios	29	0	0,8	1,3	0	4

Los dos ítems incluidos en el **NPI** fueron sueño/conductas nocturnas y apetito/hábitos alimenticios. La puntuación media del primer ítem fue 0,9 (DE 1,3) y la del segundo fue 0,8 (DE 1,3).

IV.5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

El tratamiento farmacológico de la EP es complejo y habitualmente combina diferentes fármacos en cada paciente. Estas combinaciones varían según los síntomas predominantes y la situación clínica. Los fármacos empleados pueden inducir efectos secundarios, especialmente en el aspecto conductual, por lo que se analizó el tratamiento farmacológico activo en cada momento del estudio, para el grupo “Cohorte” tanto en la primera como en la segunda evaluación.

IV.5.1. Fármacos administrados al grupo “cohorte” durante el estudio

Los fármacos que tomaba en la primera evaluación la cohorte de 29 pacientes se resumen en la tabla 59.

Tabla 59: Fármacos del grupo “cohorte” en la primera evaluación.

FÁRMACO	No toma/ Sí toma	N	PORCENTAJE
Levodopa	NO	9	31%
	SI	20	69%
Agonistas Dopaminérgicos	NO	9	31%
	SI	20	69%
Amantadina	NO	25	86,2%
	SI	4	13,8%
IMAO B	NO	10	34,5%
	SI	19	65,5%
I COMT	NO	21	72,4%
	SI	8	27,6%
Anticolinérgicos	NO	28	96,6%
	SI	1	3,4%

Imao B: Inhibidor de la monoaminoxidasa B; I COMT: Inhibidor de la catecol-o-metil-transferasa

Como puede verse en la tabla, 20 pacientes tomaban levodopa (69%); 20 agonistas dopaminérgicos (69%); 4 pacientes amantadina (13,8%); 19 pacientes IMAO-B (selegilina o rasagilina) (65,5%); 8 pacientes I-COMT (27,6%) y sólo 1 paciente tomaba anticolinérgicos (3,4%).

Los fármacos antiparkinsonianos de la cohorte en la segunda evaluación se resumen en la tabla 60.

Tabla 60: Fármacos antiparkinsonianos. Grupo “cohorte” en la segunda evaluación.

FÁRMACO	No toma/ Sí toma	N	PORCENTAJE
Levodopa	SI	28	100,0%
Agonistas Dopaminérgicos	NO	10	35,7%
	SI	18	64,3%
Amantadina	NO	20	71,4%
	SI	8	28,6%
IMAO B	NO	11	39,3%
	SI	17	60,7%
I COMT	NO	18	64,3%
	SI	10	35,7%
Anticolinérgicos	NO	28	100,0%

Imao B: Inhibidor de la monoaminoxidasa B; I COMT: Inhibidor de la catecol-o-metil-transferasa

Como se muestra en la tabla anterior, en la segunda evaluación del estudio el 100% de los pacientes tomaban levodopa, 18 agonistas dopaminérgicos (64,3%), 8 pacientes amantadina (28,6%), 17 IMAO-B (60,7%), 10 ICOMT (35,7%) y ningún paciente tomaba anticolinérgicos.

IV.5.2. Evaluación de las diferencias de medias entre el tratamiento farmacológico y el ítem 2 de la subescala I de la UPDRS *trastornos del pensamiento*, en el grupo “cohorte”.

En un intento de evaluar si, en el origen de las alucinaciones en los pacientes que las presentaban, el tratamiento farmacológico era importante como factor causal, se correlacionaron las puntuaciones del ítem “Trastornos del pensamiento” englobado en la subescala I de la UPDRS, correspondiente a la segunda evaluación, con los fármacos de mayor riesgo de inducir este efecto secundario, a saber, agonistas dopaminérgicos, amantadina, IMAO-B e ICOMT (Tablas 61 a 64). No se incluyó en este análisis ni la levodopa (la tomaban todos los pacientes) ni los anticolinérgicos (no los tomaba ningún paciente), en la segunda evaluación.

Los datos de las siguientes tablas se refieren a los 26 pacientes de los que se disponía de la evaluación UPDRS completa, como se explicó anteriormente.

Tabla 61: *Trastorno del Pensamiento* y agonistas dopaminérgicos.

		Media UPDRS <i>trastornos pensamiento</i>		Media diferencia	I C 95%		P
	N		DE				
AD	No toma	10	1,5	1,2	0,188	-0,40 1,27	0,335
	Sí toma	16	1,31	0,9		-0,38 1,25	

UPDRS: *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE*; IC: Intervalo de confianza. Los valores representan la media y desviación estándar (DE). $p < 0,05$ significativa.

Tabla 62: **Trastorno del Pensamiento y Amantadina.**

		N	Media UPDRS trastornos pensamiento	DE	Media diferencia	I C 95%	p
Amantadina	No toma	18	1,4	1,1	0,014	-0,90 0,93	0,086
	Sí toma	8	1,4	0,7		-0,80 0,80	

UPDRS: *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE*; IC: Intervalo de confianza. Los valores representan la media y desviación estándar (DE). $p < 0,05$ significativa.

Tabla 63: **Trastorno del Pensamiento e IMAO-B.**

		N	Media UPDRS trastornos pensamiento	DE	Media diferencia	I C 95%	P
IMAO B	No toma	11	1,6	0,9	0,436	-0,39 1,2	0,477
	Sí toma	15	1,2	1,1		-0,37 1,2	

UPDRS: *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE*; IC: Intervalo de confianza. Los valores representan la media y desviación estándar (DE). $p < 0,05$ significativa.

Tabla 64: **Trastorno del Pensamiento e I COMT.**

		N	Media UPDRS trastornos pensamiento	DE	Media diferencia	I C 95%	P
I COMT	No toma	17	1,5	0,9	0,418	-0,45 - 1,2	0,267
	Sí toma	9	1,1	1,2		0,55 - 1,3	

UPDRS: *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE*; IC: Intervalo de confianza. Los valores representan la media y desviación estándar (DE). $p < 0,05$ significativa.

Como puede desprenderse de estas cuatro últimas tablas, las puntuaciones medias obtenidas en el ítem “trastornos pensamiento” de la subescala I de la UPDRS se encuentran entre puntuaciones de 1 y 2 (1: “Ensueños vividos” y 2: “Alucinaciones benignas conservando la capacidad de discernir”). Los resultados no muestran ninguna significación por la que se pueda correlacionar el tratamiento con estos fármacos y los síntomas de paciente analizados en este ítem.

IV.5.3. Evaluación de la correlación entre el tratamiento farmacológico y los ítems del NPI *alucinaciones* y *delirios*.

Para completar el estudio sobre una posible relación de las alucinaciones con los fármacos se correlacionó también la ingesta de los fármacos descritos antes con las puntuaciones de los ítems *alucinaciones* y *delirios* del NPI “*Neuropsychiatric Inventory*” de Cummings et al, 1994. La información obtenida en la UPDRS proviene de los pacientes, en cambio son los cuidadores los que proporcionan la información que se recoge en el NPI.

Las siguientes tablas recogen los datos de este último análisis.

Tabla 65: **NPI *alucinaciones*, *delirios* y Agonistas dopaminérgicos.**

		N	Media NPI <i>alucinaciones</i>	Desviación estándar	Media de las diferencias	IC 95%		p
Agonistas dopaminérgicos	No toma	10	1,00	1,33	-0,222	-1,359	0,914	0,740
	Sí toma	18	1,22	1,43	-0,222	-1,351	0,906	
		N	Media NPI <i>delirios</i>	DE	Media diferencias	IC 95%		
Agonistas dopaminérgicos	No toma	10	0,60	1,57	0,378	-0,456	1,212	0,066
	Sí toma	18	0,22	0,54	0,378	-0,767	1,523	

Tabla 66: **NPI *alucinaciones*, *delirios* y amantadina.**

		N	Media NPI <i>alucinaciones</i>	Desviación estándar	Media de las diferencias	IC 95%		p
Amantadina	No toma	20	1,25	1,48	0,375	-0,825	1,575	0,026
	Sí toma	8	0,88	1,12	0,375	-0,718	1,468	
		N	Media NPI <i>delirios</i>	DE	Media diferencias	IC 95%		
Amantadina	No toma	20	0,35	1,13	-0,025	-0,924	0,874	0,928
	Sí toma	8	0,38	0,74	-0,025	-0,788	0,738	

Tabla 67: **NPI alucinaciones y delirios e IMAO-B.**

		N	Media NPI <i>alucinaciones</i>	Desviación estándar	Media de las diferencias	IC 95%		<i>p</i>
IMAO B	No toma	11	1,27	1,48	0,214	-0,901	1,329	0,960
	Sí toma	17	1,06	1,34		-0,944	1,372	

		N	Media NPI <i>delirios</i>	DE	Media diferencias	IC 95%		
IMAO B	No toma	11	0,64	1,50	0,460	-0,351	1,271	0,053
	Sí toma	17	0,18	0,52		-0,569	1,489	

Tabla 68: **NPI alucinaciones y delirios e ICOMT.**

		N	Media NPI <i>alucinaciones</i>	Desviación estándar	Media de las diferencias	IC 95%		<i>p</i>
I COMT	No toma	18	1,33	1,45	0,533	-0,586	1,653	0,108
	Sí toma	10	0,80	1,22		-0,543	1,610	

		N	Media NPI <i>delirios</i>	DE	Media diferencias	IC 95%		
I COMT	No toma	18	0,17	0,38	-0,533	-1,353	0,287	0,005
	Sí toma	10	0,70	1,63		-1,711	0,645	

Respecto al ítem *alucinaciones* del NPI, el único resultado significativo corresponde al grupo de pacientes que no tomaban Amantadina respecto a los que sí lo tomaban.

En relación al ítem *delirios* del NPI, el grupo de pacientes que tomaba I COMT mostró diferencias significativas con respecto al grupo que no los tomaba ($p = 0,005$).

V. DISCUSIÓN

V.1. SOBRE EL ESTUDIO.

Como se comentó anteriormente en el apartado “Introducción”, el trabajo presentado se diseñó al comienzo con el objetivo de buscar la correlación entre la evaluación neuropsicológica y la imagen del SPECT. Por distintos motivos, finalmente se realizó un estudio longitudinal de 10 años de duración para conocer la evolución motora y cognitiva de una cohorte de pacientes con EP, puesto que no había ningún estudio de esta duración en nuestro país. Así, comenzamos a finales del año 1999 con el reclutamiento de los pacientes según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en el apartado “Pacientes y Método”. La cohorte inicial quedó formada por 92 pacientes con seguimiento de su enfermedad en la Unidad de Trastornos del Movimiento del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid.

Una vez formada la cohorte inicial, se recogió la información necesaria de la historia clínica, exploración física y neurológica, los antecedentes personales y familiares y el nivel de estudios. Se valoraron los síntomas motores mediante las escalas Unified Parkinson Disease Rating Scale y Hoehn & Yahr, la capacidad para las actividades de la vida diaria con la escala Schwab & England y el riesgo de demencia vascular con la escala Hachinski. Todas estas pruebas fueron realizadas por una neuróloga especialista en EP de la Unidad de Trastornos de Movimiento. También se recogió el tratamiento farmacológico de los pacientes en ese primer momento. A continuación, se llevó a cabo la primera evaluación neuropsicológica, formada por una batería de pruebas que se consideró adecuada para evaluar los déficits neuropsicológicos y neuropsiquiátricos propios de la EP, descritos en distintos estudios de aquella época.

En todas las pruebas realizadas en esta primera evaluación, tanto motoras como neuropsicológicas, se tuvo en cuenta que el paciente estuviera en fase “on”, es decir,

que hubieran tomado el tratamiento antiparkinsoniano al menos 40 minutos antes de llevar a cabo las distintas pruebas.

Transcurridos 10 años, se realizó la segunda parte del estudio. En marzo de 2010, se contactó con la cohorte inicial: 29 pacientes seguían vivos y con posibilidad de ser reevaluados; 42 pacientes habían fallecido y a 21 pacientes no se les pudo realizar el seguimiento por distintas razones. Por tanto, de la cohorte inicial se obtuvieron tres grupos: grupo “cohorte” con 29 sujetos, grupo “fallecidos” con 42 sujetos y grupo “perdidos” con 21 sujetos. Así, pudimos llevar a cabo un análisis de los resultados según la situación final de los pacientes.

Para la segunda evaluación fueron convocados los 29 pacientes del grupo “cohorte”. Se recogió de nuevo el tratamiento médico, llevando a cabo evaluaciones motoras y neuropsicológicas, con alguna modificación que comentaremos a continuación. La segunda evaluación finalizó en octubre de 2011.

V.2. SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

V.2.1. Cohorte inicial. Variables independientes.

La cohorte inicial de este estudio mostró homogeneidad en las variables independientes estudiadas (sexo, antecedentes familiares, neurológicos, sistémicos y farmacológicos, nivel educativo y puntuación en la escala de Hachinski).

Con respecto a los datos de los antecedentes de los pacientes, se detallan a continuación algunas puntualizaciones:

- Entre los antecedentes neurológicos, como se explicó en el apartado de “Pacientes y Métodos”, se constataba que los pacientes no presentaran antecedentes de patologías que cursan con parkinsonismo (traumatismo craneal,

tumores, accidentes cerebrovasculares, exposición a tóxicos o fármacos). Un pequeño porcentaje de pacientes que los presentaban (8,9%) y siguieron en el estudio, no fueron excluidos por tratarse de eventos leves, aislados o muy antiguos y por tanto no relacionables con la enfermedad en estudio.

- Igualmente, una mínima proporción de pacientes (7,8%) refería ingesta previa de fármacos bloqueantes dopaminérgicos, durante periodos de tiempo muy cortos y más de 5 años antes de su inclusión en el estudio, por lo que no podía relacionarse su patología con este evento. Estos pacientes fueron incluidos. No obstante, se consideró oportuna la descripción de estos eventos entre los antecedentes de la población.
- Los antecedentes de enfermedad sistémica en el grupo de pacientes incluidos en la investigación, no eran debidos a enfermedades sistémicas graves que impidieran un seguimiento u otras patologías que pudieran interferir con la enfermedad de estudio, pero igualmente, quedó constatado que un grupo pequeño de pacientes tenía otras patologías, como cabe esperar por la edad media del grupo poblacional.
- Por último, un 6,6% de pacientes tenía unas puntuaciones de la escala de Hachinski ≥ 5 , pero no se excluyeron de la cohorte total por tener puntuaciones muy cercanas a las requeridas y no presentar factores de riesgo vascular. El objetivo de evaluar a los sujetos de la muestra con esta escala, era determinar aquellos con riesgo vascular importante, para lo que las puntuaciones debían ser mayores de 7. A los que alcanzaron o superaron este valor se les excluyó de la evaluación.
- La variable nivel de estudios muestra un mayor porcentaje de pacientes con estudios primarios, seguido de los estudios mínimos y, a continuación, los de

nivel “lee y escribe”. Uno de los pacientes fue categorizado como “analfabeto”, ya que sus escasas habilidades lectora y escritora impedían una correcta consecución de alguno de los ítems de las pruebas neuropsicológicas. No obstante, al tratarse de un único sujeto, no se consideró que pudiera suponer un sesgo para la investigación.

V.2.2. Comparación de las variables independientes en los tres grupos.

Sólo se muestran diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en dos de las variables analizadas.

-La edad al diagnóstico de EP.

-La edad en la primera evaluación.

Encontramos que la edad media al diagnóstico de la EP del grupo “fallecidos” fue mayor que en los otros dos grupos, al igual que la variable “edad en la primera evaluación” (Tabla 6). Así, estos datos sugieren que la mayor edad al diagnóstico se relaciona con una peor progresión de la enfermedad y peor pronóstico, como afirman varios autores (Dubois et al, 1990; Marsder et al 1994). Nuestros datos apoyan, por tanto, que el comienzo más tardío supone una mayor probabilidad de deterioro rápido y agresivo de la enfermedad. Además, las investigaciones sugieren que la mayor edad al inicio de la enfermedad se correlaciona de forma positiva con el deterioro cognitivo y la demencia. La influencia de la edad de comienzo en la manifestación de algunos síntomas de la EP y el peor pronóstico en los casos de comienzo tardío apoyan de alguna manera el papel del envejecimiento como factor de riesgo de la enfermedad. (Goetz et al, 1988; Dubois et al, 1990; Palazzini et al, 1995), hipótesis con la que nuestros datos concuerdan.

V.2.3. Síntomas motores. Primera evaluación y comparación de los tres grupos.

En la primera evaluación, sobre las variables motoras se obtuvieron datos únicamente de 90 pacientes, no pudiendo evaluar a los 2 restantes.

La primera variable evaluada fueron los *síntomas de inicio* de la enfermedad y la segunda *región de inicio*. El síntoma de inicio con el que comenzaron la mayor parte de los pacientes fue el temblor, y la región de inicio más frecuente el miembro superior derecho, seguido del miembro superior izquierdo. El dato significativo en el análisis de los síntomas motores se obtuvo en los *síntomas en la primera evaluación*, donde el grupo “fallecidos” y “perdidos”, mostraron predominio del grupo de síntomas temblor + rigidez + bradicinesia + trastorno de la marcha. Sin embargo, el grupo “cohorte” mostró predominio sintomático de temblor, rigidez y bradicinesia (Tabla 7). Es decir, el trastorno de la marcha predominó en el grupo “fallecidos” de forma significativa con un 73,2%. Este síntoma motor se relaciona con la manifestación de síntomas no motores más severos como la mayor discapacidad funcional, mayor deterioro cognitivo, depresión y falta de motivación. Así, nuestros resultados pueden apoyar otras investigaciones que señalan a los pacientes con fenotipo PIGD (predominio de trastorno de la marcha e inestabilidad postural) con peor pronóstico y menor supervivencia (Jankovick et al, 1990; Lonneke et al, 2013; Burn et al; Marras, 2015).

La bradicinesia y el trastorno del equilibrio y de la marcha son los síntomas más relacionados con la demencia en esta enfermedad (Levy et al, 2000) y el temblor parece ser el síntoma que tiene menos relación (Mortimer et al, 1982). Estudios longitudinales como el De Lau reflejan una menor supervivencia en los pacientes con peor sintomatología motora, no motora y mayores fluctuaciones, más relacionado con los pacientes con fenotipo PIGD (De Lau et al, 2014), dato que concuerda con los

resultados de este estudio, siendo los grupos “fallecidos” y “perdidos” los que se relacionaron con este fenotipo.

V.2.4. Escalas UPDRS, Hoehn & Yahr y Schwab & England. Primera evaluación y comparación de los tres grupos.

La Unified Parkinson Disease Rating Scale también se aplicó en un primer momento a 90 de los 92 pacientes que formaron la cohorte inicial, con dos pacientes que no pudieron ser evaluados. El rango de valores obtenidos en esta escala en relación a las puntuaciones medias y su DE refleja una afectación variable en el grupo de pacientes, algunos con afectación leve y otros moderada.

La comparación entre los tres grupos formados según el estado final del paciente nos indican nuevamente que los grupos “fallecidos” y “perdidos” mostraban puntuaciones más altas en las subescalas de la UPDRS, compatibles con mayor gravedad de la enfermedad; más avanzado estadio de H&Y y puntuaciones menores en la escala de Schwab e England, reflejando menor autonomía y mayor discapacidad. Como puede verse en la Tabla 9, estas diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas, lo que sugiere que la peor situación motora y el mayor deterioro físico al comienzo del estudio podría ser un indicador de la mortalidad de los pacientes con el paso del tiempo, como afirman algunos estudios (Louis et al, 1997; Posada, 2010). Nuestros datos avalan los que relacionan las peores puntuaciones en los estadios de H&Y y las puntuaciones más altas en la UPDRS con el peor pronóstico de la enfermedad (Ebmeier et al, 1990; Louis et al, 1997; D’amelio et al, 2006). Investigaciones sobre el deterioro cognitivo en la EP afirman que el aumento de puntuaciones de estas dos escalas además de en la Escala de demencia de Blessed (DRS) están relacionados con el mayor deterioro cognitivo en la EP (Pigott et al, 2015), lo que concuerda con los resultados de nuestra evaluación neuropsicológica, puesto que son los pacientes “fallecidos” y “perdidos” los

que peor puntuaron en las tareas cognitivas impuestas, coincidiendo con el peor estado motor de estos grupos.

V.2.5. Comparación de la escala UPDRS y el estadio H&Y entre primera y segunda evaluación.

En la segunda evaluación no se incluyó la Escala de actividades de la vida diaria de Schwab & England, pues decidimos únicamente aplicar la Escala de demencia de Blessed para obtener la información de la funcionalidad en las actividades diarias de los pacientes, con el fin de no extender demasiado la evaluación. Además, contábamos con la puntuación de la subescala II de la UPDRS que evalúa estas actividades también. Las puntuaciones de los 29 pacientes reevaluados a los 10 años, reflejaron un empeoramiento en todas las subescalas de la Unified Parkinson Disease Rating Scale (el estado mental y conductual, el desempeño en las actividades de la vida diaria y el estado motor) y en los estadios de Hoehn & Yahr, lo que era previsible teniendo en cuenta el curso de la enfermedad.

V.2.6. Estudio individualizado de puntuaciones de la subescala I de la UPDRS. Comparación de los tres grupos y comparación inicial - final del grupo “cohorte”.

En la descripción de la subescala I, sobre estado mental, de comportamiento y anímico, el grupo “fallecidos” obtuvo mayor puntuación en los cuatro ítems. Únicamente se encontraron diferencias significativas en el ítem 2 *trastornos del pensamiento* (Tabla 11). Aunque sin diferencias significativas entre los grupos, es importante resaltar que otros aspectos cognitivos y anímicos mostraron puntuaciones medias peores en el grupo “fallecidos”. La *alteración del intelecto* mostró puntuación media de 1,05 en el grupo “fallecidos” versus 0,57 en el grupo “cohorte”; así como *motivación/iniciativa* mostró puntuaciones de 0,78 versus 0,39 para los grupos “fallecidos” y “cohorte”

respectivamente. Este análisis muestra que los pacientes con mayor puntuación en esta subescala tuvieron una progresión peor y más rápida. Además, los datos concuerdan con los de otros estudios los cuales relacionan la presencia de alteración del pensamiento (Graham et al, 1997), el deterioro cognitivo (Jacobs et al, 1995) y la existencia de depresión (Cummings, 1992), con el riesgo de desarrollar demencia en estos pacientes. Así, los pacientes con puntuaciones más altas en esta subescala, puntuaron también peor en la evaluación neuropsicológica (el grupo “fallecidos”).

Por otra parte, la comparación de la evaluación inicial-final de la subescala I (Tabla 12) sugiere que la EP en su avance produce deterioro intelectual y del estado de ánimo, éste último más representado por la alteración de *motivación/iniciativa* que por franca depresión.

V.3. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.

V.3.1 Primera evaluación neuropsicológica y comparación de los 3 grupos.

La evaluación neuropsicológica es la parte más extensa e importante de este estudio. Se dividió en varias partes, comenzando con la aplicación de los test de cribado, seguidos de una batería global para mostrar un perfil de las funciones alteradas y preservadas y, por último, las pruebas específicas de evaluación de las alteraciones cognitivas y psiquiátricas en la EP. Consideramos que una evaluación neuropsicológica amplia y exhaustiva debía seguir este esquema, como indican algunos autores (Peña Casanova, 2004). Aplicamos toda la batería de pruebas en una única cita por cada paciente, procurando que estuviera bajo los efectos de los fármacos antiparkinsonianos, es decir, en fase “on”. Además, al citarlos se les pidió que vinieran acompañados, si les era posible, de sus cuidadores habituales, ya que éstos debían contestar alguna de las pruebas.

A continuación se discuten los resultados obtenidos en la primera evaluación y en la comparación de los tres grupos según su situación al finalizar el estudio.

V.3.1.1. Tests breves de cribado.

El **Mini Mental State Examination -MMSE-** y el **Mini Examen Cognoscitivo – MEC-** ya en la primera evaluación muestran puntuaciones medias discretamente por debajo de la normalidad, con puntuaciones variables entre los pacientes reflejando moderada alteración cognitiva ya en algunos de ellos, puesto que el mínimo obtenido fueron 15 puntos en el MMSE y 17 en el MEC, aunque la media indica que en general, todavía no había alteraciones graves del intelecto (Tablas 13 y 14).

En el **Test del Reloj a la Orden**, la media total de la cohorte puntuó dentro de la normalidad (Tabla 15), aunque el mínimo obtenido de 1 punto, indicaría claro deterioro cognitivo en algunos pacientes.

En la comparación entre grupos, se observan diferencias significativas entre las puntuaciones medias de los tres grupos en las pruebas de cribado (Tablas 28, 29 y 30). El grupo “cohorte” obtuvo una puntuación mayor, lo que sugiere, que los pacientes que pudieron ser reevaluados con el paso del tiempo, fueron los que presentaban mejor estado cognitivo general en el primer momento del estudio.

Hay que comentar sobre el MMSE y el MEC que, al valorar funciones cognitivas generales, las puntuaciones de las funciones preservadas pueden compensar las puntuaciones bajas de determinadas funciones alteradas. Si observamos los resultados en las pruebas específicas, se manifiesta claramente déficits en determinadas funciones, con puntuaciones medias de la cohorte por debajo del límite de la normalidad en muchas de ellas, hecho que no ocurre en el MMSE y el MEC, estando la media al límite.

El Test del Reloj igualmente muestra diferencias significativas entre grupos. En la ejecución de esta prueba, algunos pacientes ya mostraban errores en la secuencia numérica o en la ubicación espacial de los números o manecillas, perseveraciones y dificultad en la realización de la esfera. Estos fallos tienen que ver con la alteración de la planificación, secuenciación y la dificultad en la búsqueda de estrategias, relacionadas con el déficit ejecutivo. La micrografía se relacionaría con la afectación de los ganglios basales. Los errores en el TRO tienen que ver con el deterioro cognitivo y la progresión a demencia en la EP (García, 1999), siendo el grupo “fallecidos” el más deteriorado en esta tarea.

V.3.1.2. Evaluación de la capacidad funcional.

La Subescala funcional de Blessed, para evaluar actividades de la vida diaria, fue aplicada a 70 cuidadores que aportaron información sobre los pacientes. La puntuación total de la cohorte se mostró en el límite de la normalidad, con 3,14 puntos (Tabla 16). Sin embargo, en la comparación de los tres grupos, el grupo “fallecidos” y “perdidos” mostraron una media de más de 3 puntos y desviación estándar de ± 3 , lo que indica que algunos pacientes ya manifestaban un deterioro funcional pronunciado en ese momento. Las diferencias son significativas en el ítem *cambios de hábitos*, que evalúa tareas como vestirse, comer y el control de esfínteres, siendo mayor el deterioro del grupo “fallecidos”, hecho que podría estar relacionado con el peor estado motor y cognitivo de estos pacientes en la primera evaluación. Como se comentó anteriormente, Pigott obtuvo correlación con el aumento de puntuación en esta escala con la mayor progresión del deterioro cognitivo (Pigott, 2015). Estos datos coinciden con los de nuestro estudio, al ser el grupo más afectado en esta prueba el que peor rendimiento mostró en las tareas neuropsicológicas.

V.3.1.3. Baterías Integradas. Camcog.

En la batería Camcog, encontramos el rendimiento más bajo en las tareas de fluencia categorial, atención/concentración, memoria-recuerdo y procesamiento visual.

En la prueba de **fluencia categorial**, nuestra cohorte obtuvo un rendimiento bajo en la ejecución, aunque dentro del límite de 10 palabras, con una media cercana a 15 animales por minuto (Tabla 17). La comparación entre grupos muestra un rango amplio de puntuaciones en esta tarea. Así, los pacientes del grupo “fallecidos” mostraron una puntuación media de 13 palabras y DE $\pm 4,69$, lo que nos indica que algunos de ellos ya puntuaban por debajo del límite en la primera evaluación. Lo mismo ocurre con el grupo “perdidos”. El grupo “cohorte” fue el que mejor puntuó, con una media de casi 19 palabras. Estos datos reflejarían mayor afectación de la fluidez en los pacientes con peor evolución. Estos resultados, se relacionan con estudios que demuestran la afectación de la fluencia verbal en las primeras etapas de la EP (Levin et al, 1989) y sugieren, que la alteración en las pruebas de fluidez verbal, pueden ser una característica distintiva de la fase preclínica de la demencia en esta enfermedad (Jacobs et al, 1995). Esta afirmación, se puede relacionar con nuestros resultados, siendo los pacientes que peor puntuaron en esta prueba, los que peor rendimiento mostraron en la evaluación.

En la prueba de **atención/ concentración** se pidió a los pacientes que contaran hacia atrás, realizaran una serie de sustracciones y repitieran una serie de números de manera inversa (Tabla 17). Aunque la puntuación media total, cerca de los 9 puntos, parece relativamente preservada, si observamos la comparación entre grupos, se reflejan diferencias significativas, obteniendo los peores resultados los grupos “fallecidos” y “perdidos”.

Nuestros resultados coinciden con los estudios que confirman la presencia de dificultad atencional y de la memoria de trabajo, con alteración de la actualización, el mantenimiento y la manipulación de la información que requiere la participación de funciones ejecutivas. Este hecho estaría relacionado con la afectación del córtex prefrontal dorsolateral y ventrolateral, la corteza parietal y el cerebelo. Varios estudios, comentan que, en las fases iniciales de la enfermedad, se pone de manifiesto una disminución de la capacidad de mantener la atención selectiva y la memoria de trabajo lo que afectaría a la ejecución de tareas como la del Camcog (Owen et al, 1992; Strauss et al, 1998).

En la prueba de **memoria-recuerdo** del Camcog se solicitó a los pacientes que recordaran una dirección aprendida previamente, tarea que se relaciona con la dificultad en las pruebas de memoria activa, que demandan la atención, organización y estructuración del material verbal para poder recordarlo posteriormente. La puntuación media obtenida reflejó alteración en la tarea, siendo significativamente mejor la puntuación del grupo “cohorte” que la de los otros dos grupos (Tabla 32). Los déficits de memoria en pacientes con EP incluyen las estrategias de recuperación de la información (Apollonio et al, 1994). En el Camcog, se obtuvieron mejores puntuaciones en la prueba de memoria de reconocimiento que en la de memoria-recuerdo (Tabla 17) lo que coincide con los datos de autores como Breen, dónde los pacientes con EP muestran alteración en las tareas de recuerdo libre frente a las de reconocimiento, debido a su poca eficiencia con las estrategias para la recuperación de la información, lo que se atribuye a la bradipsiquia relacionada con la afectación del área frontal (Breen, 1993).

La tarea de **procesamiento visual** del Camcog evaluó el reconocimiento de personajes, objetos y persona/función que desempeña. La comparación entre grupos fue

significativa, siendo el grupo “cohorte” el que mejor puntuó. Los resultados publicados sobre la existencia de una alteración principalmente en labores de orientación y reconocimiento facial afirman que ésta es la función visoespacial que se afecta primero (Noé et al, 1999). Los resultados obtenidos en el Camcog sobre procesamiento visual, guardan relación con esta hipótesis.

Resumiento, los resultados del Camcog muestran peores puntuaciones en el grupo “fallecidos” y “perdidos” en todas las subescalas, con diferencias significativas en las tareas de lenguaje, fluencia categorial, memoria, atención/concentración, praxias y procesamiento visual, coincidiendo con el perfil de deterioro cognitivo frontosubcortical relacionado con la EP. Los datos reflejan alteración cognitiva marcada en estos dos grupos, formados por los pacientes que peor evolucionaron. Así, podemos afirmar que el deterioro cognitivo suele pronosticar un empeoramiento más rápido además de ser un factor de riesgo de mortalidad en la EP, lo que comentan varios autores (Aarsland et al, 2001; Jacobs et al, 1995; Posada, 2010).

V.3.1.4. Pruebas específicas.

En las pruebas neuropsicológicas específicas, las peores puntuaciones se obtuvieron en los tests de atención y funciones ejecutivas como el **Trail Making Test**, el **Test Stroop** o el **subtest Clave de números**. Nuestra investigación muestra al déficit atencional y disejecutivo como uno de los que antes y más frecuentemente aparecen, hecho que se describe anteriormente en la literatura en muchas ocasiones (Levin et al, 1989; Owen et al, 1992; Strauss et al, 1998).

En la puntuación media, de la primera evaluación del **Trail Making Test**, se obtuvo un tiempo de ejecución por debajo del límite en la parte A, estando la parte B dentro de la normalidad (Tabla 18). Así, las puntuaciones medias muestran resultados

contradictorios, ya que la parte B es más compleja, lo que haría suponer peores resultados, no siendo así en este estudio. Este hecho podría deberse al déficit ejecutivo que dificultaría el afrontamiento de una tarea novedosa en la primera parte de la prueba, desapareciendo este factor en la segunda parte, al conocer ya la tarea. Sin embargo, si se observa el tiempo máximo de ejecución de la prueba, con 460 segundos en su parte A y 590 segundos en la B (Tabla 18), sí se puede confirmar que hay una ejecución inadecuada en ambas partes, con tiempos muy superiores al límite. Además, la primera parte del test la realizaron más pacientes que la segunda, debido a la complejidad de ésta última, por lo que algunos pacientes fueron incapaces de afrontarla. En la comparación entre grupos, se muestran diferencias significativas en la parte A, siendo el grupo “cohorte” el que mejor ejecutó la prueba. Sin embargo, la parte B muestra déficits en los tres grupos, sin diferencias significativas entre ellos (Tabla 33). Estas puntuaciones en el TMT nos indican que los enfermos tenían alterada la atención alternante, la flexibilidad mental o la velocidad de procesamiento de la información, entre otras funciones.

En el **test Stroop** (Tabla 19), los 89 pacientes que pudieron realizar la prueba, obtuvieron peores puntuaciones comparándola con la población general en las tres partes. En la comparación entre grupos, las puntuaciones fueron significativamente mejores en el grupo “cohorte”, pero diferencias significativas entre grupos en la variable interferencia (Tabla 35). Nuestros datos coinciden con los que afirman que la inhibición de respuesta y el proceso atencional se ven afectados en esta enfermedad por la dificultad en la generación y control de los procesos mentales tanto en la EP de inicio tardío como la de aparición temprana (Henik et al, 1993; Pillon et al, 1997). Se sugiere que la alteración en esta prueba puede ser debida a una disfunción de los ganglios

basales que actuarían para inhibir algunos procesos cognitivos automáticos o bien una disminución de los procesos inhibitorios corticales (Henik et al, 1993).

El subtest **Clave de números**, tarea atencional, también muestra puntuaciones por debajo del límite en la evaluación inicial. Si analizamos las puntuaciones por grupos, vemos que este descenso es debido a los “fallecidos” y “perdidos”, siendo significativamente peores en estos pacientes. Se observa, de nuevo, un amplio rango en las puntuaciones entre grupos (Tabla 35). En el subtest **Secuencias alternantes**, aún no habiendo diferencias significativas entre grupos, se observa una tendencia ($p= 0,052$), siendo el grupo “cohorte” el que mejor ejecuta esta tarea.

Evaluando el déficit cognitivo fronto-estriatal en las diferentes etapas de la enfermedad, se han encontrado problemas disejecutivos en tareas de planificación, memoria de trabajo espacial y atención alternante entre otras, en pacientes con sintomatología tanto leve como grave (Owen et al, 2009), lo que coincide con los resultados expuestos en este trabajo.

En la exploración visoespacial de la primera evaluación, además de la prueba de procesamiento visual del Camcog comentada anteriormente, se aplicó el subtest de **Imágenes superpuestas** del Test Barcelona que reflejó puntuaciones medias dentro de la normalidad en los tres grupos, aunque el grupo “cohorte” obtuvo mejores resultados (Tabla 38). Esta tarea requiere la percepción, síntesis y análisis visual de las figuras, función que, según autores como Cooper o Levin se altera tardíamente en la EP, lo que podría explicar nuestros resultados en esta primera evaluación (Levin et al 1989; Cooper et al, 1991).

En el subtest de **praxis constructiva gráfica** del Test Barcelona, se aplicó el dibujo del cubo, observándose fallos en su ejecución, relacionados con la planificación y

estructuración del dibujo (Tabla 24). En la tabla de comparación entre grupos, se observa que el grupo “cohorte” obtiene mejores puntuaciones, siendo los otros dos grupos los que peor puntúan en su ejecución (Tabla 39).

En el test de la **figura de Rey-Osterrieth** (Tabla 22) se observó un rendimiento bajo tanto en la copia como en recuerdo diferido. Si se analiza la comparativa entre grupos, se objetiva la amplia diferencia en las puntuaciones, siendo significativamente peores en los “fallecidos” y los “perdidos”. En varios estudios se describe la alteración de esta prueba en pacientes con EP, identificándose dificultades en la realización de la copia de la figura (Cooper et al, 1992) y tanto en la copia como en el recuerdo diferido (Noé, 1999). Se ha relacionado el déficit en esta tarea con la alteración de la memoria de trabajo visoespacial y la dificultad de manejo de información no verbal debido a la afectación del circuito estriado-tálamo-cortical y su influencia en la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza inferotemporal (Middleton et al, 1996). La copia de figuras complejas incluye la utilización de las funciones ejecutivas, como por ejemplo, las estrategias de resolución de problemas, planificación, organización y atención selectiva y flexibilidad mental. Se plantea la cuestión de que el déficit en esta tarea se deba a la alteración del procesamiento de la información visual como resultado de una alteración ejecutiva (Noé, 1999). Las investigaciones emuestran la correlación entre estas alteraciones visoespaciales y las funciones ejecutivas (Brown, Marsden, 1986; Bondi et al, 1993).

V.3.1.5. Trastornos neuropsiquiátricos:

En la primera evaluación neuropsicológica, se incluyeron las pruebas NPI, Hamilton y Yesavage.

El **inventario NPI** se aplicó a 68 cuidadores en la primera evaluación puesto que, como ocurrió con la DRS de Blessed, no todos los enfermos acudieron con sus cuidadores habituales. Destacan los ítems *depresión, apatía, ansiedad e irritabilidad* (Tabla 25), siendo estos síntomas frecuentes en la EP. En esta prueba, fueron más altas las puntuaciones en el grupo “fallecidos” frente al grupo “cohorte”. Aquí, podemos comparar nuestros resultados con los del estudio realizado por Aarsland et al, sobre los síntomas neuropsiquiátricos evaluados con esta prueba. Las puntuaciones más altas se hallaron en los ítems apatía, ansiedad y depresión. La apatía se correlacionó con una mayor disfunción ejecutiva. En todos los síntomas encontrados, la severidad de éstos estaba relacionada con la duración de la enfermedad y el deterioro cognitivo (Aarsland et al, 2007). Este autor, considera que hay que realizar más estudios que evalúen emocionalidad, déficit cognitivo y manifestaciones motoras en los pacientes, puesto que desde su punto de vista, son síntomas que se relacionan en la EP (Aarsland et al, 2001). En nuestra investigación, los pacientes del grupo “fallecidos” que, como hemos visto anteriormente, llevaban más tiempo enfermos y mostraron mayor afectación cognitiva, coinciden en puntuar más alto en los ítems apatía, ansiedad y depresión. Por tanto, nuestros datos se asemejan a los del estudio de Aarsland, relacionando el deterioro cognitivo con estos síntomas neuropsiquiátricos.

En la **escala HDRS de Hamilton**, que mide depresión, la muestra estudiada obtuvo una puntuación media dentro del intervalo de normalidad (Tabla 26), y la **escala Yesavage** mostró una puntuación media algo superior al límite (Tabla 27). Sin embargo, en la comparación entre grupos, las puntuaciones medias y la desviación estándar muestran un rango variable de puntuaciones, lo que indica sintomatología depresiva ya presente en algunos de los pacientes (Tablas 40 y 41). Esto nos hace pensar en la hipótesis de la depresión como respuesta reactiva a la enfermedad, más que como

característica propia de la EP, puesto que hay gran variación en los resultados. Quizás esto se deba al modo de afrontamiento de cada paciente hacia la progresión de la enfermedad.

V.3.2. Resumen de la primera evaluación neuropsicológica.

En esta primera evaluación, se obtuvieron puntuaciones medias de la cohorte en el límite de la normalidad, tanto en las pruebas de cribado como en la evaluación de la capacidad funcional de los pacientes. Sin embargo, en la comparación entre grupos, si atendemos a la media y la DE, se observó un amplio rango de puntuaciones, revelando que algunos pacientes ya estaban afectados cognitivamente en ese momento. En la Subescala funcional de Blessed, aunque las diferencias significativas únicamente se reflejaron en el ítem *cambio de hábitos*, ítem relacionado con los síntomas motores y cognitivos, el grupo “fallecidos” mostró mayor deterioro en todos los ítems de la subescala. Las pruebas específicas, revelan cómo las tareas más afectadas fueron las ejecutivas y atencionales, relacionándose con el déficit del lóbulo frontal. En nuestro estudio, el Trail Making Test, el test Stroop, la Clave de números y las Secuencias alternantes junto con la fluencia categorial, demostrarían esta alteración ejecutiva, datos que confirman otros trabajos que describen estas funciones como las más tempranas en mostrar afectación en la EP (Levin et al, 1989; Owen et al, 1992; Jacobs et al, 1995; Muslimovick et al, 2005).

Las pruebas visoperceptivas, mostraron que esta función se mantenía preservada en la tarea de análisis y síntesis visual -imágenes superpuestas-, no siendo así en el reconocimiento de personajes y objetos, dónde se obtuvo bajo rendimiento en la tarea (Levin et al, 1992). La afectación en el reconocimiento de caras y en la realización del dibujo del cubo o la Figura compleja de Rey, se relacionan con el déficit ejecutivo por

su componente de razonamiento, análisis, y deducción (Cousins, 2000; Ruiz de León, 2005).

En la evaluación neuropsiquiátrica se muestran puntuaciones destacadas en los síntomas *depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad*.

En las pruebas de evaluación de la depresión, aunque la media de la cohorte se mantiene al límite del diagnóstico “no deprimido” se manifiesta un amplio rango de puntuaciones en la comparación entre grupos, con pacientes que puntuarían como “deprimidos”.

En definitiva, en esta primera evaluación, la cohorte total de los 92 pacientes reveló una amplia y heterogénea muestra de resultados. Las tareas más deficitarias fueron las relacionadas con funciones ejecutivas y atencionales. Las peores puntuaciones las presentaron los pacientes que pasaron a formar el grupo “fallecidos” y “perdidos”, lo que sugiere un mayor deterioro cognitivo en estos pacientes, siendo compatibles algunos resultados con el diagnóstico de demencia. Recordemos que estos dos grupos presentaron peor estado motor y mayor edad al diagnóstico, lo que coincide con los estudios que apuntan al deterioro cognitivo y motor y la mayor edad al diagnóstico como factor pronóstico de un empeoramiento más rápido y mayor riesgo de mortalidad en la EP (Jacobs et al, 1995; Posada, 2010).

V.3.3. Segunda evaluación neuropsicológica. Comparación inicial-final del grupo “cohorte”.

Transcurridos 10 años desde la primera evaluación, se reevaluaron a 29 pacientes que formaban el grupo “cohorte”.

V.3.3.1. Tests breves de cribado.

En la comparación de las puntuaciones inicial y final se observó un empeoramiento en el rendimiento cognitivo con el paso de los años (Tablas 43 y 44). Tanto el **MMSE** como el **MEC** reflejaron deterioro leve a nivel global de las funciones cognitivas. Como se comentó anteriormente, estas puntuaciones en el límite de la normalidad pueden deberse a que estos test evalúan varias funciones, algunas de ellas alteradas y otras preservadas, por lo que se compensa la puntuación final. O bien, puede ser que el grupo de pacientes que formaron la cohorte final (grupo “cohorte”) no estuviera muy deteriorado cognitivamente en la segunda parte del estudio. Sin embargo, las puntuaciones en las pruebas específicas muestran déficits importantes en algunas funciones.

El **Test del Reloj a la Orden- TRO-** muestra diferencias significativas entre evaluaciones (Tabla 45). La información cualitativa que aporta esta prueba, mostró empeoramiento en la ejecución con perseveraciones en la respuesta, omisión de los números en la esfera, ubicación espacial de los números, ausencia o incorrección en la posición de las manecillas, deficiente dibujo de la esfera o rotación inversa de los números, errores relacionados con el déficit ejecutivo propio de la alteración frontosubcortical además de un componente apráxico en la realización del dibujo, el cual es más frecuente en pacientes con mayor deterioro cognitivo (Zadikoff et al, 2005).

V.3.3.2. Evaluación de la capacidad funcional.

En la Tabla 46, la **subescala funcional de Blessed** reflejó empeoramiento en todos los ítems, lo que se traduce en un deterioro funcional general. Las diferencias más significativas se encontraron en los ítems *Actividades de la vida diaria y hábitos*, los cuales se relacionan con la esfera motora y cognitiva. La puntuación media total de la

prueba sufrió un aumento de casi 6 puntos, es decir, se produjo un franco empeoramiento funcional de estos pacientes en el transcurso de los diez años, a nivel motor y cognitivo, lo que era previsible teniendo en cuenta el curso de la enfermedad.

V.3.3.3. Baterías Integradas. Camcog.

En la comparación de las evaluaciones inicial-final, descendió el rendimiento en las pruebas de **fluencia categorial, atención/concentración, praxias y procesamiento visual** (Tabla 47). Estos resultados coinciden con el perfil de deterioro cognitivo descrito sobre esta enfermedad (Petersen et al, 1999; Perea-Bartolomé, 2001; Alonso et al, 2003).

V.3.3.4. Pruebas neuropsicológicas específicas.

Las tareas sobre funciones ejecutivas y atencionales muestran un peor rendimiento en la segunda evaluación, demostrando alteraciones en la velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, atención alternante o inhibición de respuestas. El **Trail Making Test** (Tabla 48) refleja alteración en ambas partes del test, lo que es más coherente que el resultado obtenido en la primera evaluación, pues la segunda parte del test es más compleja, por lo que sería esperable puntuaciones peores en su ejecución. En un estudio con pacientes con EP de larga evolución se describió la ejecución deficiente en el TMT, con independencia del inicio temprano o tardío de la enfermedad (Stam et al, 1993), resultados que coinciden con los nuestros. Las tareas como el test **Stroop**, el subtest **Clave de números** y el subtest de **Alternancias gráficas**, empeoraron paralelamente a la evolución de la enfermedad. La ejecución con perseveraciones y fenómeno “copia del modelo” en la tarea de Alternancias gráficas, se corresponde con la falta de planificación y de resolución de problemas propia de la disfunción frontal.

Se incluyó en esta segunda evaluación la prueba **FAS y P**, de **fluencia fonémica** (Tabla 55), por la importancia de esta tarea como indicador de la disfunción ejecutiva, siendo una prueba sensible a la alteración del córtex prefrontal (Cooper et al, 1991; Lange et al, Jacobs et al, 1995). El bajo rendimiento en el FAS denota alteraciones en el acceso al material verbal en nuestros pacientes (Benton et al, 1968; Piatt, 1999).

Para la evaluación de la percepción visoespacial en la segunda evaluación se aplicaron el subtest de **imágenes superpuestas** y el **Juicio de orientación de líneas**, prueba esta última que se incluyó por la necesidad de evaluar esta función más exhaustivamente, al ser una de las más afectadas en la EP.

En el subtest de **imágenes superpuestas** (Tabla 52), el grupo “cohorte” empeoró la ejecución, pero la puntuación media final obtenida se mostró todavía dentro de la normalidad, lo que coincide con los datos de estudios que describen la preservación de la función de análisis y síntesis visual en sujetos con EP en fases avanzadas, incluso en un estado grave, mientras no presenten demencia o depresión (Tsai et al, 1994).

Sin embargo, en el **Juicio de Orientación de Líneas- JOL-**, los pacientes mostraron alteraciones moderadas en la capacidad de organizar líneas. Hay estudios que sugieren que los déficits en esta función van apareciendo con el avance de la enfermedad, no estando alterada en los pacientes de “novo” (Levin et al, 1991). Según Tsai, este déficit se manifiesta tanto en pacientes de inicio juvenil como en los de inicio tardío (Tsai et al, 1994).

Se debe valorar que la mayoría de estas pruebas visoespaciales implican también otras funciones cognitivas, como la atención selectiva o la flexibilidad mental (Noé, 1999).

Según Galtier, la afectación de los procesos visoespaciales se explica por la disfunción de los circuitos cortico-estriatales que implican tanto el córtex prefrontal como el córtex parietal posterior (Galtier et al, 2009).

El subtest de **praxias constructiva** como el dibujo del cubo es una tarea con un componente visoespacial y ejecutivo, que requiere la utilización de funciones como la atención, la planificación y organización del material visual, todas ellas funciones ejecutivas. Aunque la apraxia se ha asociado generalmente a lesiones corticales, la alteración de las vías de conexión cortico-subcorticales puede provocar su aparición en pacientes con enfermedades de predominio subcortical como la PSP o la EP (Leiguarda et al, 2001). Podemos relacionar el empeoramiento en la ejecución de esta tarea con la alteración ejecutiva, práxica y visoespacial, mostrando diferencias significativas entre las dos evaluaciones.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con algunas de las últimas investigaciones relacionadas con el deterioro cognitivo en la EP. Pigott, en su estudio longitudinal para evaluar el deterioro cognitivo leve, mostró en la evaluación neuropsicológica bajo rendimiento en tareas como el FAS, la fluencia categorial o el JOL entre otros, como también muestran nuestros resultados. Este autor concluye que la transición del estado cognitivo normal al deterioro cognitivo ocurre de forma muy frecuente y rápida (Pigott et al, 2015).

V.3.3.5. Trastornos neuropsiquiátricos.

En esta parte del estudio se decidió no incluir la escala Hamilton para no alargar innecesariamente la evaluación, pues la depresión ya se valoraba con la escala Yesavage y el ítem *depresión* del NPI. En la tabla 55 se observa que, aunque se obtuvieron diferencias significativas entre ambas evaluaciones con aumento de la puntuación en la

escala, el grupo “cohorte” no manifestó síntomas depresivos graves, con una puntuación un poco superior al límite de 5 puntos. En algunos estudios se describe el estado depresivo como un factor negativo para la realización de las tareas neuropsicológicas, asociando la depresión con una disminución del rendimiento frontal y con déficit atencional y mnésico dificultando las pruebas, sobre todo, de tipo ejecutivo (Starkstein et al, 1990). Parece que en nuestra investigación la depresión no fue un síntoma que interfiriera en la peor ejecución de las pruebas en la segunda evaluación. Seguimos apoyando la hipótesis de la depresión como síntoma reactivo a la enfermedad, puesto que, con el paso de los años, no hay un aumento significativo de este trastorno, lo que se puede explicar como una adaptación de los pacientes a su enfermedad con el paso del tiempo.

Únicamente 19 pacientes realizaron la segunda evaluación del NPI, dónde se mostraron diferencias significativas en relación al ítem *alucinaciones*. En la EP, las alucinaciones visuales son más frecuentes en la segunda mitad de la enfermedad, especialmente en las fases avanzadas. La polifarmacia, la edad avanzada o el deterioro cognitivo y la depresión pueden facilitar que aparezcan estos síntomas. Existen estudios que sugieren que el deterioro cognitivo en los pacientes es un factor de riesgo para que se desarrolle posteriormente psicosis (Graham et al, 1997). Otras investigaciones afirman que la existencia de deterioro cognitivo, la pérdida de fluidez verbal y la alteración en tareas que evalúan funciones ejecutivas, pueden ser factores de riesgo para que aparezcan alucinaciones (Grossi et al, 2005). Por tanto, podríamos explicar el aumento de las puntuaciones del NPI en este momento del estudio con todas estas afirmaciones que se concuerdan con nuestros resultados.

Los ítems que siguen mostrando mayor puntuación son los de *depresión*, *ansiedad*, *apatía*, todos ellos relacionados con la enfermedad, como se expuso en la

“Introducción” de este trabajo, aunque no hubo diferencias significativas entre evaluación inicial-final.

V.3.4. Resumen de la segunda evaluación neuropsicológica.

Los resultados obtenidos en la comparación de las puntuaciones medias iniciales-finales, se relacionan con la disfunción ejecutiva frontal. La segunda evaluación refleja un empeoramiento en todas las pruebas, lo que demuestra un declive cognitivo global en estos pacientes según avanza la edad. Parece que la afectación se centra en las funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales y fluidez verbal. Queda patente un empeoramiento funcional significativo durante el transcurso de los 10 años de estudio. Además del déficit cognitivo y funcional, el empeoramiento motor, los trastornos conductuales y los efectos secundarios de la medicación podrían haber influido en la peor ejecución de las tareas.

Sobre los síntomas neuropsiquiátricos, se evidencia la aparición de alucinaciones con el paso del tiempo. La depresión, la ansiedad y la apatía son síntomas también presentes, aunque su manifestación es leve.

V.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

V.4.1. Descripción del tratamiento farmacológico del grupo “cohorte” en primera y segunda evaluación.

Cabe destacar que al final del estudio, los 29 pacientes del grupo “cohorte” tomaban LD y ninguno anticolinérgicos, no siendo así en la primera evaluación (Tablas 59 y 60). Alrededor de un 20% de los pacientes tratados con LD puede desarrollar algún episodio psicótico a lo largo de los años (Sánchez Ramos et al, 1996) y especialmente en pacientes con deterioro cognitivo, puede inducir alucinaciones, delirios o psicosis. De igual forma, los fármacos anticolinérgicos tienen la capacidad de inducir alucinaciones,

por lo que la interacción de estos fármacos podría explicar el aumento de la puntuación en el ítem “alucinaciones” del NPI en la segunda evaluación neuropsicológica.

V.4.2. Asociación del tratamiento farmacológico con el ítem *trastornos del pensamiento* de la UPDRS y los ítems *alucinaciones* y *delirios* del NPI.

Puesto que el tratamiento antiparkinsoniano puede producir trastornos psicóticos como alucinaciones o delirios, se realizó una comparación de los pacientes que tomaban los distintos fármacos (AD, amantadina, IMAO e ICOMT) frente a los que no los tomaban, correlacionándolos con el ítem 2 Trastornos del pensamiento de la subescala I de la UPDRS, y los ítems *alucinaciones* y *delirios* del NPI. La LD y los anticolinérgicos no fueron comparados ya que todos los pacientes tomaban LD y ninguno tomaba anticolinérgicos.

Los resultados no muestran diferencias significativas entre los dos grupos con ninguno de los fármacos en relación al ítem trastornos del pensamiento de la UPDRS (Tablas 61 a 64), es decir, no se produjo aumento de los síntomas psicóticos en los pacientes que tomaban los fármacos frente a los que no lo hacían.

Sin embargo, la comparación de los grupos en relación con los ítems del NPI muestra diferencias significativas con el fármaco amantadina en el ítem *alucinaciones*. Este fármaco puede producir dicho síntoma, pero los resultados reflejan que el grupo que puntúa más alto es el que no tomaba el fármaco (Tabla 66). La interpretación más probable de este hecho es que sean otros factores los que condicionen las alucinaciones en este grupo de pacientes, como que sean sujetos con enfermedad más evolucionada o con mayor deterioro cognitivo.

Del mismo modo, en los ICOMT se encuentran diferencias significativas entre los dos grupos en el ítem *alucinaciones*, aunque esta vez el grupo que tomaba el fármaco es el

que puntuó más alto. Este dato podría explicarse como la manifestación de un efecto secundario de los ICOMT.

V.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Debido al diseño longitudinal de nuestro estudio, fue posible el seguimiento de una cohorte de pacientes con EP transcurridos 10 años, obteniendo datos sobre el avance de la enfermedad a nivel cognitivo, neuropsiquiátrico y motor. Sin embargo, durante estos 10 años, se perdieron dos tercios de la muestra inicial, posiblemente por la edad avanzada de los pacientes al comienzo del estudio (71 años de media) y por las características intrínsecas de la enfermedad, que producen un deterioro mayor y más rápido que la población no enferma.

La evaluación neuropsicológica fue exhaustiva, aportando numerosos datos acerca del deterioro cognitivo en esta enfermedad, con medidas de cognición global y funciones específicas. Sin embargo, al aplicar una gran variedad de pruebas, los pacientes en ocasiones mostraban fatiga ante la tarea, pudiendo influir en su ejecución e incluso abandonándola en algún caso. Otros síntomas como la hipersomnia o los trastornos de conducta o síntomas motores propios de la enfermedad pudieron dificultar en otras ocasiones la evaluación.

En la evaluación motora, se eliminó en la segunda parte del estudio la escala Schwab & England ya que para la valoración de las actividades de la vida diaria se utilizó únicamente la subescala funcional de Blessed, para no alargar la evaluación innecesariamente. También se modificó la batería neuropsicológica aplicada en un primer momento, excluyendo dos pruebas, la Figura de Rey y Escala Hamilton para la depresión en la evaluación final. La primera se suprimió por su extenso tiempo de ejecución y la segunda porque su aplicación resultaba redundante con el test Yesavage,

que sí se mantuvo en la evaluación. Además se incluyeron dos pruebas, el “Juicio de Orientación de Líneas” y fluencia fonémica. Esto supuso que las dos pruebas excluidas no pudieron ser comparadas en dos momentos, pero se consideró más importante incluir el JOL y la prueba FAS y P pues, siguiendo estudios que fueron publicándose en aquella época, aportaban más información sobre las alteraciones cognitivas en la EP.

No fue posible contar con la presencia de los cuidadores habituales de algunos pacientes, lo que supuso una disminución considerable de datos recogidos en las dos pruebas en las que se pedía su colaboración (la Escala de demencia de Blessed-DRS y el Inventario Neuropsiquiátrico-NPI).

VI. CONCLUSIONES

1. Los resultados obtenidos apoyan los de estudios previos, confirmando que la EP es una enfermedad que no se caracteriza únicamente por la presencia de síntomas motores, sino también por las alteraciones cognitivas específicas, muy relevantes en la evolución de la enfermedad. Estas alteraciones pueden variar desde el deterioro cognitivo leve hasta un cuadro de déficits neuropsicológicos compatible con el diagnóstico de demencia (D-EP).
2. Los resultados coinciden con las hipótesis que confirman que la afectación cognitiva en esta enfermedad tiene un perfil frontosubcortical, siendo las funciones ejecutivas y atencionales las más precoces en aparecer y las más alteradas. Se muestran déficits en:
 - a) Fluidez verbal, tanto semántica como fonémica.
 - b) Atención selectiva, alternante y control atencional.
 - c) Velocidad de procesamiento de la información, planificación, generación de estrategias y resolución de problemas.
 - d) Memoria de trabajo, tanto verbal como visoespacial.
 - e) Recuerdo libre de la información aprendida.
3. Las tareas de análisis y síntesis visual como las imágenes superpuestas, se mantienen preservadas, no siendo así el reconocimiento de personajes y objetos y el juicio de dirección y orientación espacial.
4. Los síntomas neuropsiquiátricos más destacados fueron las alucinaciones, manifestándose de forma significativa al final del estudio. En nuestra investigación, este hecho parece tener más relación con el deterioro cognitivo que con los fármacos antiparkinsonianos.

Conclusiones

5. La depresión no se manifestó de manera muy pronunciada en los pacientes reevaluados transcurridos los diez años de estudio.
6. Los pacientes con el perfil motor de trastorno de la marcha e inestabilidad postural fueron los que peor evolucionaron en el transcurso de los diez años.
7. La presencia de deterioro cognitivo y mayor gravedad en los síntomas motores, además de la mayor edad al diagnóstico, parecen ser las características más relacionadas con un peor pronóstico de la enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology*. 2001; 56(6): 730-6.

Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology* 2003; 60 :387-92.

Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 36-42.

Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Oct; 20 (10):1255-63.

Aarsland D, Brønnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J et al. Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*. 2010.21; 75(12):1062-9.

Aarsland D, Larsen JP, Lim NG et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*. 1999; 67: 492-6.

Aarsland D, Tandberg E, Larsen P, Cummings J. Frequency of dementia in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*. 1996; 53:538-42.

Alberca R, Moreno A, Serrano V, Garzon F. Alteraciones mentales cognoscitivas en la enfermedad de Parkinson. En: R. Alberca, J.J. Ochoa. Coordinadores. Pautas actuales en el tratamiento médico y quirúrgico en la enfermedad de Parkinson. Barcelona. Inter-Congrés.1995; 221-245.

Albert ME, Felbert ME, Feldman RG, Willis AL. The subcortical dementia of progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1974; 37: 121-30.

Bibliografía

Alonso, E, Esteban, E, Trujillo, C, Lara, G, Roussó T et Cordero A. Alteraciones específicas de la atención en estadios tempranos de la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*, 2003; 36; 1015-8.

Alonso-Losada G, De la Fuente-Fernández R. Inhibidores enzimáticos (IMAO-B y COMT) En: *Tratado de terapéutica en trastornos de movimiento*. Catalán MJ, coord. Madrid. Nature Publishing Group. 2103; P15-20.

Alves G, Larsen JP, Emre M, Wentzel-Larsen T, Aarsland D. Changes in motor subtypes and risk for incident dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2006; 21:1123-1130.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Press. Washington, DC.1994.

Appollonio I, Grafman J, Clark K, Nichelli P, Zeffiro T, Hallett M. Implicit and explicit memory in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Archives of Neurology* 1994; 51: 359-367.

Apps M, Sheaff P, Ingram D, Kennard C, Empey D. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1985; 48:1240-1243.

Ashley H, Robins P. Depression in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Psychiatry*.1976; Vol 128:141-145.

Ballard CG, Aarsland D, McKeith I et al. Fluctuations in attention, PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*. 2002; 59:1714-20.

Barone P, Amboni M, Vitale C, Bonavita V. Treatment of nocturnal disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. *Neurology*.2004; 63: S35-S38

Bauer R, McHenry JT. Comparison of amantadine, placebo and levodopa in Parkinson's disease. *Neurology*. 1974; 24:715-20.

Bayles KA, Tomoeda C, Wood JA, Montgomery E, Bruz R, Azuma T. Change in cognitive function in idiopathic Parkinson disease. *Arch of Neurology* 1996; 53, 1140-1146.

Benke T, Bösch S, Andree B A study of emotional processing in Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 1998 Oct; 38(1):36-52.

Benke T, Hohenstein C, Poewe W et al. Repetitive speech phenomena in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurg Psychiatry.* 2000; 69:319-24.

Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia* 1968; 6: 53-60.

Benton AL, Hannay H, Varney NR. Visual percepción of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology.* 1975; 25: 907-910.

Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney N, Spreen O. Contributions to neuropsychological assessment. 2nd. Ed. New York: Oxford University Press, 1994.

Bermejo F, Pondal M, Del Ser T. Demencia y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. Análisis de una serie evolutiva. *Revista Clínica Española* .1990; 186: 51-58.

Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM. A controlled longitudinal study of dementia in Parkinson's disease. En: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 1991; 55: 566-571.

Biundo R, Weis L, Facchini S, Formento-Dojot P, Vallelunga A, Pilleri M, Antonini A. Cognitive profiling of Parkinson disease patients with mild cognitive impairment and dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Apr; (4):394-9.

Biundo R, Weis L, Pilleri M, Facchini S, Formento-Dojot P et al. Diagnostic and screening power of neuropsychological testing in detecting mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission.* 2013; 120:4, p.627-633.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry.* 1968; 114: 797-811.

Bondi MW, Kaszniak AW, Bayles KA, Vance KT. Contribution of frontal system dysfunction to memory and perceptual abilities in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1993; 89-102.

Bothe M, Uttner I, Otto M. Sharpening the boundaries of Parkinson-associated dementia: recommendation of a neuropsychological diagnostic procedure. *Journal of Neural Transmission*. 2010; 117:356-367.

Breen EK. Recall and recognition memory in Parkinson's disease. *Cortex*. 1993 Mar; 29 (1):91-102.

Brown RG, Marsden CD. Cognitive function in Parkinson's disease: from description to theory. *Trends Neurosci*. 1990 Jan; 13(1):21-9.

Brown RG, Marsden CD. Subcortical dementia: the neuropsychological evidence. *Neuroscience*. 1988; 25:363-87

Brown RG, Marsden CD. Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*. 1986; 109:987-1002.

Bruguera JA, Cubo E. Amantadina. En: García Ruiz-Espingá PJ, Martínez Castillo JC eds. *Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson*. Barcelona; 2009. P.103-9.

Brusa L, Bassi A, Stefani A. Pramipexole in comparison to levodopa: a neuropsychological study. *Journal of Neural Transmission*. 2003; 110: 373-80.

Bulbena Vilarrasa A, Cervilla Ballesteros JA. Trastornos mentales orgánicos II. En: *Tratado de psiquiatría*, 2000; 190-192.

Burns DJ, Rowan E, Allan LM. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2006; 77: 585-589.

Buter TC, Van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*.2008; 70: 1017-1022.

.

Caballol N, Martí MJ y Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Movement disorders*. 2007; 22: S358-S366.

Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurología* 1999; 28: 648-55.

Cahn-Weiner D, Grace JP, Brian R. M.D.; Fernandez, Hubert H, Friedman JH. Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and behavioral Neurology*. 2002; 15(2):79-87.

Carnero-Pardo C, Lendínez-González A. Utilidad del test de fluencia verbal semántica en el diagnóstico de la demencia. *Revista de Neurología* .1999; 29: 709-14.

Castro-García A, Sesar-Ignacio A, Ares-Pensado B. Complicaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson: Clínica y tratamiento. *Revista de Neurología*. 2004; 39(7):646-650

Catalán MJ. Tratado de terapéutica en trastornos de movimiento. SEN. Madrid. Nature publishing group. Iberoamérica, S.L. 2013.

Comeche MI, Díaz MI, Vallejo MA. Cuestionarios, inventarios y escalas: ansiedad, depresión y habilidades sociales. Madrid. Fundación Universidad Empresa. 1995.

Comella CL, Tanner CM. Anticholinergic drugs in the treatment of Parkinson's disease. New York: Marcel Dekker. 1995. P. 109/22.

Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain*. 1991 Oct; 114 (5):2095-122.

Bibliografía

Corrigan MH, Denahn AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. Comparison of pramipexole, fluoxetine and placebo in patients with major depression. *Depress, Anxiety*.2000; 11(2): 58-65.

Cousins R, Hanley JR, Davies AD, Turnbull CJ, Playfer JR. Understanding memory for faces in Parkinson's disease: the role of configural processing, *Neuropsychologia*. 2000; 38(6):837-47.

Cubo Delgado E, Burguera JA. Anticolinérgicos. En: García Ruíz-Espiga PJ, Martínez Castrillo JC eds. *Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson*. Barcelona: Prous Science; 2009.P.111-9.

Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1991; 39: 708-16.

Cummings, JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *The American Journal of Psychiatry*. 1992; 149: 443-54.

Cummings JL. Neuropsychiatric complications of drug treatment of Parkinson's disease. En: SJ Huber, JL Cummings Eds. *Parkinson's disease: Neurobehavioral aspects*. NY: Oxford Univ Press; 1992.P 313-27.

Cumming JL. *Subcortical dementia*. New York: Oxford University Press.1990.

Cumming JL. Management of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. En *Managing Behavioral Problems in Parkinson's disease*. American Academy of Neurology Education Program Syllabus 1998; 2:8-BS-005-1-11.

Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999; 14:711-8.

Cumming JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44: 2308-14.

D'Amelio M, Ragonese P, Morgante L, Reggio A, Callari G, Salemi G, Savettieri G. Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *Journal of Neurology*. 2006; 253:33-7.

Davidson S, Cronin G, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*. 2005; 45:1285-96.

De Lau LM, Verbaan D, Van Rooden SM, et al. Relation of clinical subtypes in Parkinson's disease with survival. *Movement Disorders*. 2014; 29: 150-151.

Della Sala S, Laiacina M, Spinnler H, Trivelli C. Poppelreuter-Ghent's Overlapping Figures Test: Its sensitivity to age, and its clinical use. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1995; 10:511-34

Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, et al. The impact of antidepressant treatment on cognitive functioning in depressed patients with Parkinson's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 2010; 22:188-95.

Dubois B, Pillon B, Sternic N, Lhermitte F, Agid Y. Age-induced cognitive deficit in Parkinson's disease. *Neurology*. 1990; 40: 38-41.

Ebmeier KP, Calder SA, Crawford JR, Stewart L, Besson JA, Mutj WJ. Parkinson's disease in Aberdeen: survival after 3.5 years. *Acta Neurology Scand* 1990; 81:294-9

Emne N. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurology* .2003; 2: 229-237.

Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D et al. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine Dysregulation Syndrome. *Mov Disord* 2004; 19: 397-405.

Fahn S, Elton RL Members of the UPDRS Development Committee. En: *Recent developments in Parkinson's disease*. Vol 2. Macmillan Health Care Information: Florham Park, NJ .1987; 157-164.

Farina E, Gattellaro G, Pomati S, Magni E, Perretti A, Cannatà AP, Nichelli P et al. Researching a differential impairment of frontal functions and explicit memory in early Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2000 May; 7(3):259-67.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh. "Minimal State". A practical for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*.1975 12, 189-198.

Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR, Fanjiang G. MMSE. Mini- Mental State Examination. User's Guide. Lutz Florida: Psychological Assesment Resources.2001.

Galtier I, Nieto A, Barroso J, Norelis Lorenzo J.Visuospatial learning impairment in Parkinson Disease.Psicothema 2009; 21(1):21-26.

García-Cobos E, Mata M, López-Lozano JJ. Agonistas dopaminérgicos. En: Tratado de terapéutica en trastornos de movimiento. Catalán MJ Coord.Madrid. Nature Publishing Group. 2013; P. 9-14.

García Ramos R, Villanueva C, Del Val J, Matías Guíu J. Apatía en la enfermedad de Parkinson. Neurología. 2010; 25(01)

García Ruíz-Espiga PJ, Martínez-Castrillo JC. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Barcelona: Sociedad Española de Neurología, 2010.

Giannaula R. Alteraciones cognitivas y demencia en la enfermedad de Parkinson. Revista de Neurología. 2010; 50 (Supl.1): S13-S16.

Gil Saladie D, Delgado M, Oliveras C, Peña-Casanova J y Barraquer L. Depression in Parkinson's disease and its relations to the cognitive and motor manifestation.Neurología.1992;7:176-180.

Glatt SL, Hubble JP, Lyons K. The frequency and associated risk factors for dementia in Parkinson's disease: effect of education. Neuroepidemiology. 1996; 15: 20-5.

Goberman AM. Correlation between acoustic speech characteristic and non speech motor performance in Parkinson disease. Med Sci Monit. 2005; 11:CR109-16.

Goetz CG, Tanner CM, Stebbins GT, Buchman AS. Risk factors for progression in Parkinson's disease. Neurology 1988; 38: 1841-4.

Golden CJ. Stroop colours and word test. A manual for clinical and experimental uses. Illionis: Stoelting Company. 1978.

Golden CJ. Test de colores y palabras (Stroop). Madrid. TEA Ediciones. 1993.

Gotham AM, Brown RG, Mardens CD. Depression in Parkinson's disease: a quantitative and qualitative analysis. *Journal of Neurology, Neurosurg and Psychiatry*. 1986; 49:381-389.

Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1997; 63: 434-40.

Grandas F, Obeso JA, Tolosa E. Tratado sobre la enfermedad de Parkinson. Sociedad Española de Neurología. 2004.

Green J, McDonald WM, Vitek JL. Cognitive impairments in advanced PD without dementia. *Neurology*. 2002; 59: 1320-4

Grossi D, Trojano L, Pellecchia MT et al. Frontal dysfunction contributes to the genesis of hallucinations in non-demented parkinsonian patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 668-73.

Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-210.

Hachinski VC, Liff LD, Zihka E, du Boulay GH. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975; 32: 632-7

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* .1960; (23): p.56-62.

Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-doparesponsive problems dominate at 15 years. *Movement Disord*. 2005 Feb; 20:190-9.

Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2008; 23: 837-844.

Heindel WC, Salmon DP, Shults CW y cols. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington and Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia*. 1989; 9: 582-7.

Henik A, Singh J, Beckley DJ, Rafal RD. Disinhibition of automatic word reading in Parkinson's disease. *Cortex*. 1993 Dec; 29(4):589-99.

Hodges JR. Valoración cognitiva. Barcelona: Prous Science.1996.

Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967; 17 (5): 427-42.

Howard LA, Brinks MG, Moore AP, Ward LA, Brinks MG, Moore AP. The contribution of apraxic speech to working memory deficits in Parkinson's disease. *Brain Lang*. 2000; 74:269-88

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1993. Feb; 50(2):140-8.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar; 55(3):181-4.

Jacobs DM, Marder K, Côté LJ, Sano M, Stern Y, Mayeux R. Neuropsychological characteristic of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 1691-6.

Jankovic J, McDermot M, Carter J et al. Variable expression of a Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40:1529-1534.

Jankovic J, Tolosa E. Enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento. 5ª edición. Lippicott W&W. Wolters Kluver. Madrid. 2007.

Jurado MA, Mataró M, Pueyo R. Neuropsicología de las enfermedades neurodegenerativas. Editorial Síntesis. 2013.

Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E et al. Influence of clinical and demographic variables on quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 431-5.

Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol*. 2005 Mar; 12(3):199-207.

Kehagia AA, Barker RA y Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 2010; 9: 1200-1213.

Koller WC. How accurately can Parkinson's disease be diagnosed? *Neurology*. 1992; 42 (Suppl 1): 6-16.

Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B et al. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2008; 23: 1889-96.

Kulisevsky J, Pascual B, Eds. Trastornos cognitivos y neuropsiquiátricos en la enfermedad de Parkinson. *Cáp 1. Causas de los trastornos cognitivos en la enfermedad de Parkinson: Bases fisiopatológicas. La hipótesis dopaminérgica.* Barcelona. *Ars Medica*. 2001:1-8.

Kuzis G, Sbe L, Tiberti C, Leiguarda R, Starkstein SE. Cognitive functions in major depression and Parkinson's disease. *Arch of Neurology* 1997; 54(8): 982-6.

Lambert ME. Cambios emocionales en los enfermos de Parkinson. En: Hutton T, Dippel RL (eds). *Asistencia y cuidado del paciente de Parkinson*. Madrid. Ediciones Tempora. 2002. Pág 35-51.

Lang PJ. Fear reduction and fear behavior: problems in treating a construct. En: *Research in Psychotherapy, III.* Washington American Psychological Association. 1968.

Lange KW, Paul GM, Nauman M, Gsell W. Dopaminergic effects on cognitive performance in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*. 1995; 46:423-432.

Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet. 2009 Jun 13; 373(9680):2055-66.

Leiguarda R. Limb apraxia: cortical or subcortical. Neuroimage 2001; 14:S137-41.

Levin BE. Spatial cognition in Parkinson Disease. Alzheimer Dis Assoc Disord. 1990; 4 (3):161-70.

Levin BE, Datzen HL. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. In WJ Weiner, AE and eds. Behavioral Neurology of movement disorders. Advances Neurology. 1995; vol 65. New York: Raven Press; 85-95.

Levin BE, Llabre MM, Reisman S. Visuospatial impairment in Parkinson's disease. Neurology. 1991; 41: 365-9.

Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ. Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. Neurology. 1989; 39:557-561.

Levin BE, Tomer R, Rey GJ. Cognitive impairments in Parkinson's disease. Neurol Clin. 1992 May; 10(2):471-85.

Levy R, Czernecki V. Apathy and the basal ganglia. J Neurol 2006; 253: VII 54-61.

Levy R, Dubois B. Apathy of the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. Cortex 2006; 16:916-28.

Levy G, Schupf N, Tang MX et al. Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. Ann Neurol 2002; 51:722-729.

Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. Neurology 2000; 55: 539-44.

Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 4^a ed. Oxford University Press. 2004.

Lieberman A, Dziatolowski M, Kupersmith M, Serby M, Goodgold A, Korein J, Goldstein M. Dementia in Parkinson Disease. *Ann Neurol*. 1979 Oct; 6(4):355-9.

Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petrsen RC, et al. Diagnostic criteria form mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Movement Disorders* 2012; 27: 349-356.

Lobo A, Saz P, Marcos G. Grupo de trabajo ZARADEMP. Mini Examen Cognoscitivo. TEA Ediciones; 2002.

López-Pousa S. CAMDEX: Examen Cambridge para la valoración de los trastornos mentales en la vejez. Adaptación y validación españolas. Madrid. TEA Ediciones. 1986.

López Valdés E, García Ramos R. Tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial. En: Tratado de terapéutica sobre la enfermedad de Parkinson. Catalán MJ Coord. Madrid. Nature Publishing Group. 2013; Cáp 10: P.75-80.

Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Archives of Neurology* 1997; 54:260-64

Louis ED, Winfield L, Fahn S et al. Speech dysfluency exacerbated by levodopa in Parkinson's disease. *Movement disorders* 2001; 16: 562-5.

Macías Macías Y. Ansiedad, ira y tristeza-depresión en la enfermedad d Parkinson. Tesis doctoral. Facultad de Psicología. UCM. 2006.

Mahieux F, Feneton G, Flahault A. Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64: 178-83.

Mayeux, R., Denaro, J., Hemenegildo, N., Marder, K., Tang, M., Cote, L., & Stern, Y. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia: Relationships to age and gender. *Archives of Neurology*. 1992; 42: 492-497.

Marsder K, Cote L, Tang M Stern Y, Maestre G, Tycko B, et al. The risk and predictive factors associated with dementia in Parkinson's disease. En: Korczyn A, editor. *Dementia in Parkinson's disease*. Bologna: Monduzzi 1994; 51-4.

Marras C. Subtypes of Parkinson's disease: state of the field and future directions. *Current opinion of Neurology* 2015 Aug; 28(4): 382-6.

Martilla RJ, Rinne UK. Dementia in Parkinson disease. *Acta Neurol Scand.* 1976; 54:432-43.

Mchugh PR, Folstein MF. Psychiatric syndromes of Huntington chorea: a clinical and phenomenological study. 1975. In Benson DF, Blumer D, eds. *Psychiatry aspect on neurologic disease*. New York: Grune & Stratton.

Menza MA, Palermo B, DiPaola R et al. Depression and anxiety in Parkinson's disease: possible effect of genetic variation in the serotonin transporter. *J Geriatr Psychiatry* 1999; 12: 49-52.

Menza MA, Sage J, Marshall E et al. Mood changes and "on-off" phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 148-51.

Micheli FE. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*. Buenos Aires. Ed Médica Panamericana. 2006

Middleton FA, Strick PL. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proceeding of the National Academy of Science the United State of America* 1996; 16: 8683-7.

Mindham RH, Ahmed SW, Clough CG. A controlled study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982; 45: 969-74.

Mohr E, Mendis T, Grimes JD. (1995): Late cognitive changes in Parkinson's disease with an emphasis on dementia. In WJ Weiner, AE Lang eds. *Behavioral Neurology of movement disorders*. *Advances Neurology*. 1995; vol 65. New York: Raven Press; 97-113.

Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, Webster DD. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. *Neurology* 1982; 32: 133-7.

Muñiz Casado JA. Estudio de la memoria implícita y aprendizaje implícito en pacientes con enfermedad de Parkinson. Tesis doctoral. UCM. Madrid.2012.

Muslimovic D, Post B, Speelman JD et al. Cognitive profiles of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65:1239-45.

Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol.* 1982; 5; 183-194.

Noé-Sebastian E. Estudio neuropsicológico y de perfusión cerebral mediante 99mTc-HMPAO en pacientes con enfermedad de Parkinson. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.1999.

Noé-Sebastián E, Martínez-Vila E, Luquin MR. La visión parkinsoniana de la figura compleja de Rey-Osterrieth. *Revista de Neurología* .1999; 28: 434-5

Nutts JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord* 2008; 23 (Suppl): S521-33.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology* 2009; 72 (Suppl): S1-136.

Osterreith PA. Le test de copie d'un figure complex. Contribution a l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologia.* 1944; 30: 286-356.

Owen AM. Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *Neuroscientist.* 2004 Dec; 10(6):525-37.

Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, et al. Frontostriatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia.*1992; 31: 519-532.

Palazzini E, Soliveri P, Filippini G, Fetoni V, Zappacosta B, Scigliano G et al . Progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol.*1995; 242:535-540.

Parkes JD, Curzon G, Knott Pj et al. Treatment of Parkinson's disease with amantadine and levodopa. A one-year study. *Lancet* 1971; 1:1083-7.

Parrao-Díaz T, Chaná-Cuevas P, Juri-Claverías C, Kunstmann C, Tapia-Núñez J. Evaluación del deterioro cognitivo en una población de pacientes con enfermedad de Parkinson mediante el test minimental Parkinson. *Revista de Neurología*. 2005; 40 (6): 339-344.

Partinen M. Sleep disorder related to Parkinson's disease. *J Neurol*. 1997; 244(4):S3-6.

Pascual-Sedano B, Kulisevsky J. Levodopa. En: Tratado de terapéutica en trastornos de movimiento. Catalán MJ Coord. Madrid. Nature Publishing Group. 2013; P. 2-7.

Payno MA, Del Val J, Catalán MJ, Barquero MS. Test del Reloj (cuantitativo y cualitativo) en screening de deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. En *Neurología*. Vol 15. Núm 10. 2010 dec 13; 490.

Peña-Casanova J, Gramunt Fombuena N, Gich Fullá J. Test neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias. Masson Elsevier. 2004.

Peña-Casanova J. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona. Barcelona: Masson Elsevier. 1990.

Peña-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. Versión abreviada del Test Barcelona (I): subtest y perfiles normales. *Neurología* 1997; 12: 99-111.

Perea-Bartolomé MV. Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Revista de Neurología*. 2001; 32:1182-7.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-8.

Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Jan; 20 (1):77-81.

Pfeiffer HC, Lkkegaard A, Zoetmulder M, Friberg L, Werdelin L. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Scand*. 2014 May; 129(5):307-18.

Piatt AL, Fields JA, Paolo AM. Lexical, semantic and action verbal fluency in Parkinson's disease with and without dementia. *J Clin. Exp Neuropsychol* .1999; 21: 435-43.

Pigott K, Rick J, Xie SX et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson's disease. *Neurology*.2015; 85:1-7.

Pillon B, Ertle S, Deweer B, Bonnet AM, Vidailhet M, Dubois B. Memory for spatial location in 'de novo' parkinsonian patients. *Neuropsychologia*. 1997 Mar; 35(3):221-8.

Poewe W. Berger W, Benke T, Schelosky L. High-speed memory scanning in Parkinson's disease: adverse effects of levodopa. *Ann Neurol* 1991; 29: 670-73.

Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, et al. Prevalence of anxiety disorders and anxiety subtypes in patients with Parkinson's disease. *Mov Disords* 2009; 24:1333-8.

Poppelreuter W. Disturbances of lower and higher visual capacities caused by occipital damage. Oxford UK, Clarendon.1990

Portellano Pérez JA. Introducción a la neuropsicología. Madrid. MC Graw Hill. 2005.

Posada Rodríguez IJ. Mortalidad en la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Datos del estudio poblacional NEDICES. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 2010.

Quinn N. Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology*.1998; 51(2):25-9.

Ramos-Brieva JC. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso. Esp Neurol Psiquiatr* 1986 (14): p.324-334.

Bibliografía

Rascol O, Fitzer-Attas CJ, Hauser R et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and posthoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and no-motor outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 415-23.

Raudino F. Non motor off in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 312-5.

Reid WG, Hely MA, Morris JG, Broe GA, Adena M, Sullivan DJ, Williamson PM. A longitudinal of Parkinson's disease: clinical and neuropsychological correlates of dementia. *J Clin Neurosci.* 1996 Oct; 3(4):327-33.

Reitan RM .Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills.*1958; 8: 271-276.

Rey A. Test de copia y reproducción de memoria de figuras geométricas complejas.6ª edición. Madrid: TEA ediciones; 1997.

Richard IH. Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005; 96: 42-5.

Robert PH, Berr C, Volteau M, Bertogliati-Fileau C, Benoit M, Guerin O, et al. Préal Study Group. Importance of lack of interest in patients with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008; 16:770-6.

Robles Bayón A. Alteraciones cognitivas asociadas a trastornos del movimiento. En: *Alteraciones cognitivas y conductuales en los pacientes con trastornos de movimiento.* Capítulo III, 43-83. Novartis Neuroscience.2006.

Robles Bayón A. Alteraciones afectivas y conductuales asociadas a trastornos del movimiento. En *Alteraciones cognitivas y conductuales en los pacientes con trastornos de movimiento.* Capítulo IV, 85-97. Novartis Neuroscience.2006.

Rondot P, De Recondo J, Cognet A, Ziegler M. Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-Dopa. *Adv Neurol* 1984; 40: 259-69.

Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Datzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980; 7: 486-8.

Roth T, Huppert FA, Tym E. The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly-Revised. Cambridge: Cambridge University Press.1988.

Rubin EH. Depression and dementia. En: Handbook of Dementing Illnesses. JC Morris. New York: Marcel Decker.1994.

Ruiz-Sánchez de León JM, Fernández Guinea S. Proceso visuoperceptivo en la enfermedad de Parkinson, de la retina a la corteza frontal. Rev. Neurología. 2005; 40:557-62.

Saint-Cyr, JA. Neuropsychology for movement disorders neurosurgery. The Canadian Journal of Neurological Sciences. 2003; 30 (1): 83-93.

Santos-García D. Otros tratamientos: Amantadina, anticolinérgicos, estrógenos y antiinflamatorios no esteroideos. En: Tratado de terapéutica en trastornos de movimiento. Catalán MJ Coord. Madrid. Nature Publishing Group.2013; P. 21-28.

Schwab RS, England AC. Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. En: Cillingham, EJ et al eds. Third Symposium in Parkinson's disease. Livingston, Edinburgh, 1969; pp. 152-157.

Sheikh JJ, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. Clin Gerontol. 1986 June; 5(1/2):165-173.

Stam CJ, Visser SL, Op de Coul AA, De Sonnevile LM, Schellens RL, Brunia CH et al Disturbed frontal regulation of attention in Parkinson's disease. Brain 199; 116:1139-1158.

Stamelou M, Bhatia KP. Atypical parkinsonism: diagnosis and treatment. Neurol Clin. 2015 Feb; 33(1):39-56.)

Starkstein SE, Bolduc PL, Mayberg HS, Preziosi TJ, Robinson RG. Cognitive impairments and depression in Parkinson's disease: a follow up study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990 Jul; 53(7): 597-602

Bibliografía

Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, and Robin RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 May; 55(5): 377–382.

Starkstein SE, Pettracca G, Chmeriski E et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Movement disorder*. 1998. Jan; 13(1): 29-33.

Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRITE-PD study. *Ann Neurol* 2010; 68:18-27.

Strauss E, Spreen O. Executive functions. En: *A compendium of neuropsychological tests. Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press. 1998; 171-232.

Stroop JR (1935): Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*. 1935; 18: 643-662.

Sue Pate D, Ira Margolin D. Cognitive slowing in Parkinson's disease and Alzheimer's patients: distinguishing bradyphrenia from dementia. *Neurology*. 1994; 44:669-74

Tirapu J, Ríos M, Maestu F. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona. Ed. Viguera. 2011.

Todes CG, Lee AJ. The premorbid personality of patients with Parkinson's disease. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 97-100.

Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders. En: Jankovic J, Tolosa E eds. *Enfermedad de Parkinson y Trastornos del Movimiento*. Quinta edición. Madrid. Wolters Kluwer Health. 2007.

Tsai CH, Lu CS, Hua MS, Lo WL, Lo SK. Cognitive dysfunction in early onset parkinsonism. *Acta Neurol Scand*. 1994; 89: 9-14.

Van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, Verbaan D, Van Hilten JJ, Marinus J. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. *Mov Disord* 2010; 25: 969-978.

Verhagen L, Del Dotto P, Van den Munckhof P et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*.1998; 50:1323-6.

Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol* 2011; 69: 899-96.

Walsh L, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgraduate Medical Journal*. 2001. Feb; 77 (904): 89-93.

Whelan BM, Murdoch BE, Theodoros DG. Redefining functional models of basal ganglia organization: role for the posteroventral pallidum in linguistic processing. *Movement Disorders*. 2004; 19: 1267-78.

Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 years follow up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132: 2958-69.

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*. 1983; 17: 37-49.

Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain* 2005; 128: 1480-97.

Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Rocco M, Mattis PJ, Gordon MF, et al. Relationship between self-reported apathy and executive dysfunction in nondemented patients with Parkinson disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007; 20 :184-92

VIII. ANEXOS

ANEXO I. INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ ÉTICO.

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
Hospital Clínico San Carlos

Area 7 Telf. 330 34 13
Madrid Fax. 330 32 99

DÑA. M^a DEL MAR GARCÍA ARENILLAS, SECRETARIA DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS DE MADRID.

HACE CONSTAR

Que el proyecto de investigación (036-B/99) titulado "VALOR DEL SPECT EN EL DIAGNÓSTICO DEL TIPO DE DEMENCIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA FRENTE A LOS TEST NEUROPSICOLÓGICOS" del que es investigadora Principal la **Dra. M^a José Catalán Alonso**, de la Unidad de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, ha sido estudiado por este Comité, no habiéndose realizado objeción alguna al mismo.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto.

Madrid, 16 de Marzo de 1999

Ede.: Dra. M. García Arenillas.



ANEXO II. UPDRS.

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

(Fahn S.; Elton, R.; Members of the UPDRS Development Committee. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information 1987, pp 15 3-163, 293-304

I.- ESTADO MENTAL. COMPORTAMIENTO Y ESTADO DE ANIMO.

(En la semana previa. Historia)

1.- ALTERACION DEL INTELECTO:

0. Nula.
1. Leve, falta de memoria evidente, con recuerdo parcial de los acontecimientos, sin otras dificultades.
2. Pérdida moderada de memoria, con desorientación y dificultad moderada para la resolución de problemas más complejos. Alteración funcional discreta, pero evidente en el hogar con necesidad de recordarle ocasionalmente las cosas.
3. Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y, con frecuencia, espacial. La capacidad para resolver problemas está muy alterada.
4. Pérdida grave de memoria, conservando solamente la orientación personal. Incapacidad para elaborar juicios o resolver problemas. Requiere mucha ayuda para mantener el cuidado personal. No se puede quedar solo.

2.- TRASTORNO DEL PENSAMIENTO (Por demencia o intoxicación de fármacos):

0. No hay.
1. Ensueños vívidos
2. Alucinaciones "benignas" conservando la capacidad de discernir.
3. Alucinaciones o delirios de ocasionales a frecuentes. Sin capacidad de discernir. Pueden interferir con las actividades diarias.
4. Alucinaciones o delirios persistentes o psicosis florida. Incapaz de cuidar de sí mismo.

3.- DEPRESIÓN:

0. No hay.
1. Períodos de tristeza o sentimientos de culpa mayores de lo normal, aunque nunca mantenidos durante días o semanas.
2. Depresión mantenida (1 semana o más).
3. Depresión mantenida con síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, pérdida de peso, pérdida de interés).
4. Depresión mantenida, con síntomas vegetativos y pensamientos o intento de suicidio.

4.- MOTIVACION-INICIATIVA:

0. Normal
1. Menos pujante de lo habitual; más pasivo.
2. Pérdida de iniciativa o desinterés en cuanto a actividades opcionales (no rutinarias).
3. Pérdida de iniciativa o desinterés en las actividades de cada día (rutinarias).
4. Aislado, apartado; pérdida total de la motivación.

4. Sonda de Foley u otras ayudas mecánicas.

12.- DAR VUELTAS EN LA CAMA Y AJUSTARSE LA ROPA DE CAMA.

0. Normal
1. Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda.
2. Puede volverse solo o ajustar las sábanas, pero con gran dificultad
3. Puede iniciar la acción, pero no puede volverse o ajustar las sábanas solo.
4. Incapacitado.

13.- CAIDAS (Sin relación con el fenómeno de “congelación”)

0. Ninguna.
1. Rara vez
2. Se cae ocasionalmente (menos de una vez al día).
3. Se cae un promedio de una vez al día.
4. Se cae más de una vez al día.

14.- “CONGELACIÓN” AL CAMINAR

0. No hay.
1. Rara vez aparece “congelación” al caminar; puede haber titubeo al inicio.
2. “Congelación” ocasional al caminar.
3. “Congelación” frecuente. A veces se cae por causa de este fenómeno.
4. Caídas frecuentes por “congelación”.

15.- CAMINAR

0. Normal.
1. Leve dificultad. Puede no balancear los brazos o puede tender a arrastrar las piernas.
2. Dificultad moderada, pero requiere poca o ninguna ayuda.
3. Trastorno grave de la marcha que requiere ayuda.
4. No puede caminar, incluso con ayuda.

16.- TEMBLOR

0. Ausente.
1. Discreto; infrecuentemente presente. No resulta molesto para el paciente.
2. Moderado; molesto para el paciente.
3. Intenso; interfiere con muchas actividades.
4. Marcado; interfiere la mayoría de las actividades.

17.- SINTOMAS SENSORIALES RELACIONADOS CON EL PARKINSONISMO

0. Normal.
1. Ocasionalmente tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto.
2. Con frecuencia tiene entumecimiento, hormigueo o dolorimiento discreto; no resulta penoso.
3. Frecuentes sensaciones dolorosas.
4. Dolor extremo

PUNTUACION TOTAL SUBESCALA II: /52.

III. EXPLORACION DE ASPECTOS MOTORES

18.- LENGUAJE.

0. Normal.
1. Pérdida discreta de expresión, dicción y/o volumen.
2. Monótono: farfullado, pero comprensible; moderadamente alterado.
3. Muy alterado, difícil de comprender.
4. Ininteligible.

19.- EXPRESION FACIAL.

0. Normal.
1. Mínima hipomimia; podría ser una cara inexpresiva ("cara de póker") normal.
2. Disminución discreta, pero claramente anormal, de la expresión facial.
3. Hipomimia moderada; labios separados la mayor parte del tiempo.
4. Cara <<de máscara>> o expresión fija con pérdida acusada o completa de la expresión facial; labios separados más de 6mm.

20.- TEMBLOR DE REPOSO EN MMSS

0. Ausente.
1. Discreto e infrecuentemente presente.
2. Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
3. De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
4. De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

21.- TEMBLOR DE REPOSO EN MMII

0. Ausente.
1. Discreto e infrecuentemente presente.
2. Discreto en amplitud y persistente, o de amplitud moderada pero presente sólo de forma intermitente.
3. De amplitud moderada y presente la mayor parte del tiempo.
4. De gran amplitud y presente la mayor parte del tiempo.

22.- TEMBLOR DE ACCIÓN O POSTURAL DE LAS MANOS

0. Ausente
1. Leve; presente con la acción
2. De amplitud moderada; presente con acción.
3. De amplitud moderada al mantener la postura en el aire; así como con la acción.
4. De gran amplitud; interfiere la alimentación.

23.- RIGIDEZ AXIAL (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado).

0. Ausente.
1. Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.

2. Discreta a moderada.
3. Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
4. Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

24.- RIGIDEZ EN MMSS (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”).

0. Ausente.
1. Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
2. Discreta a moderada.
3. Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
4. Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

25.- RIGIDEZ EN MMII (Valorada según el movimiento pasivo de las grandes articulaciones, con el paciente relajado y sentado. No considerar la rigidez “en rueda dentada”).

0. Ausente.
1. Discreta o detectable solamente cuando se activa por movimientos en espejo o de otro tipo.
2. Discreta a moderada.
3. Intensa pero se consigue con facilidad el movimiento en toda su amplitud.
4. Muy intensa; la amplitud del movimiento se logra con dificultad.

26.- GOLPETEO DE LOS DEDOS (El paciente golpea el pulgar con el índice en rápida sucesión y con la mayor amplitud posible; realizar con cada mano por separado)

0. Normal (>15/5 segundos)
1. Enlentecimiento discreto y/o reducción de la amplitud (11-14/5 segundos).
2. Moderadamente alterado. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento (7-10/5 segundos).
3. Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento (3-6/5 segundos).
4. Apenas puede realizar la acción (0-2/5 segundos).

27.- MOVIMIENTOS ALTERNANTES CON LAS MANOS (El paciente abre y cierra las manos en rápida sucesión con la mayor amplitud posible).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
2. Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento.
4. Apenas puede realizarlos.

28.- MOVIMIENTOS RAPIDOS ALTERNANTES DE MMSS. (Movimientos de pronación-supinación de las manos, en sentido vertical, con la mayor amplitud posible y simultáneamente con ambas manos).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.

2. Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento
4. Apenas puede realizarlos.

29.- AGILIDAD CON LOS MMII. (El paciente golpea con el talón en rápida sucesión levantando el pie entero del suelo; la amplitud del movimiento debe ser alrededor de 7,5 cm).

0. Normal.
1. Discreto enlentecimiento y/o reducción de la amplitud.
2. Alteración moderada. Fatigoso de manera evidente y precoz. Puede haber detenciones ocasionales en el movimiento.
3. Muy alterado. Frecuentes titubeos al iniciar los movimientos o detenciones mientras se realiza el movimiento
4. Apenas puede realizarlos.

30.- LEVANTARSE DE LA SILLA (El paciente intenta levantarse de una silla de madera o metal de respaldo recto, con los brazos cruzados ante el pecho).

0. Normal
1. Lento, o puede necesitar más de un intento.
2. Tiene que impulsarse con los brazos en la silla.
3. Tiende a caer hacia atrás y puede tener que intentarlo más de una vez, pero puede conseguirlo sin ayuda.
4. Incapaz de levantarse sin ayuda.

31.- POSTURA.

0. Erecta normal.
1. Postura no muy erecta, discretamente encorvada; podía ser normal en una persona mayor.
2. Postura moderadamente encorvada, claramente anormal. Puede inclinarse discretamente a un lado.
3. Postura muy encorvada, con cifosis. Puede inclinarse moderadamente a un lado.
4. Flexión marcada con alteración postural extrema.

32.- MARCHA.

0. Normal.
1. Camina lentamente; puede arrastrar los pies, con pasos cortos, pero sin festinación ni propulsión.
2. Camina con dificultad, pero no requiere ayuda o muy escasa. Puede haber festinación, pasos cortos o propulsionados.
3. Trastornos graves de la marcha que requieren ayuda.
4. No puede caminar, incluso con ayuda.

33.- ESTABILIDAD POSTURAL (respuesta al desplazamiento súbito posterior producido por un tirón de los hombros mientras el paciente permanece en bipedestación con los ojos abiertos y los pies discretamente separados; el paciente está avisado)

0. Normal.
1. Retropulsión, pero se recupera sin ayuda.

2. Ausencia de respuesta postural; se caería si no le sujetara el examinador.
3. Muy inestable; tiende a perder el equilibrio espontáneamente.
4. Incapaz de permanecer en pie sin ayuda.

34.- BRADIQUINESIA E HIPOQUINESIA (combina lentitud, titubeo, disminución del braceo, pequeña amplitud y pobreza de movimiento en general)

0. No hay.
1. Mínima lentitud que da al movimiento un carácter deliberado; podría ser normal en algunas personas. Amplitud posiblemente reducida.
2. Lentitud y pobreza de movimientos, en grado leve, que es claramente anormal. Como alternativa, cierto grado de reducción de amplitud.
3. Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos moderada.
4. Lentitud, pobreza o pequeña amplitud de movimientos marcada.

PUNTUACION TOTAL SUBESCALA III: /68.

IV. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

(En la semana previa. Historia)

A).- DISCINESIAS

35.- DURACIÓN. ¿Qué proporción del día vigil están presentes las discinesias?

0. Ninguna.
1. 1-25% del día.
2. 26-50% del día.
3. 51-75% del día.
4. 76-100% del día.

36.- INCAPACIDAD. ¿Hasta qué punto son incapacitantes las discinesias?
(información por historia: puede ser modificado por exploración en la consulta)

0. No incapacitan en absoluto.
1. Discretamente incapacitantes.
2. Moderadamente incapacitantes.
3. Importantemente incapacitantes.
4. Completamente incapacitantes.

37.- DISCINESIAS DOLOROSAS. ¿Son dolorosas las discinesias?

0. No son dolorosas.
1. Discretamente.
2. Moderadamente.
3. Importantemente.
4. Marcadamente.

38.- PRESENCIA DE DISTONIA MATUTINA.

0. No
1. Si.

B).- FLUCTUACIONES CLINICAS

39.- ¿Hay PERIODOS OFF PREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0. No
- 1. Si.

40.- Hay PERIODOS OFF IMPREDECIBLES en relación temporal con las dosis de medicación?

- 0. No
- 1. Si.

41.- ¿Hay PERIODOS OFF DE INSTAURACIÓN SUBITA? Pej. En unos segundos)

- 0. No
- 1. Si.

42.- ¿Qué PROPORCION DEL DIA vigil está el paciente en OFF, de promedio?

- 0. Ninguna.
- 1. 1-25% del día.
- 2. 26-50% del día.
- 3. 51-75% del día.
- 4. 76-100% del día.

C).- OTRAS COMPLICACIONES

43.- ¿Tiene el pacientes ANOREXIA, NAUSEAS O VOMITOS?

- 0. No
- 1. Si.

44.- ¿Tiene el paciente TRASTORNOS DEL SUEÑO pej. INSOMNIO O HIPERSOMNIA?

- 0. No
- 1. Si.

45.- ¿Tiene el paciente ORTOSTATISMO SINTOMATICO?

- 0. No
- 1. Si.

PUNTUACION TOTAL SUBESCALA IV: /23.

UPDRS TOTAL:

/159.

ANEXO III. ESTADÍOS HOEHN Y YAHR.

Clasificación por Estadíos de Hoehn y Yahr

(Hoehn MM, Yahr MD. Neurology;17:427-442.1967)

- 0 – No hay signos de enfermedad.
 - 1.0 – Enfermedad exclusivamente unilateral.
 - 1.5 – Afectación unilateral y axial.
 - 2.0 – Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
 - 2.5 – Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)
 - 3.0 – Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
 - 4.0 – Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
 - 5.0 – Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.
-

ANEXO IV. ESCALA DE ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA DE SCHWAB & ENGLAND.

Escala de Actividades de la Vida Diaria de Schwab & England

(Schwab RS, England AC. En Third Symposium on Parkinson's disease.
E. And S. Livingstone: Edinburgh; 152-157, 1969)

- 100%** Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas sin lentitud, dificultad o alteraciones. Esencialmente normal. No aprecia ninguna dificultad.
- 90%** Completamente independiente. Capaz de realizar todas las tareas con cierto grado de lentitud, dificultad o alteración. Puede tardar el doble. Comienza a ser consciente de sus dificultad.
- 80%** Completamente independiente para realizar la mayor parte de las tareas. Tarda el doble. Consciente de sus dificultades y lentitud.
- 70%** No es totalmente independiente. Mayor dificultad con ciertas tareas. En algunas tarda tres o cuatro veces el tiempo habitual. Tiene que invertir gran parte del día en realizar las tareas.
- 60%** Cierta grado de dependencia. Puede realizar la mayor parte de las tareas, pero con mucha lentitud y mucho esfuerzo. Errores; algunas tareas imposibles.
- 50%** Más dependiente. Ayuda para la mitad de las actividades. Más lento, etc. Dificultades con todo.
- 40%** Muy dependiente. Puede ayudar en todas las tareas, pero pocas las logra hacer solo.
- 30%** Con esfuerzo, de vez en cuando hace unas pocas actividades solo o las empieza solo. Necesita mucha ayuda.
- 20%** No hace nada solo. Puede ayudar algo en algunas actividades. Muy inválido.
- 10%** Totalmente dependiente, indefenso. Completamente inválido.
- 0%** No mantiene adecuadamente funciones vegetativas como la deglución, función vesical o intestinal. Encamado.

ANEXO V. ESCALA DE HACHINSKI.**ESCALA DE HACHINSKI**

Útil en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer y demencia vascular multiinfartica.

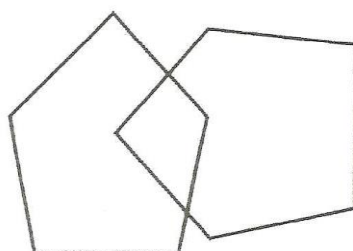
	PUNTOS
Comienzo brusco	2
Deterioro escalonado	1
Curso fluctuante	2
Desorientación nocturna	1
Preservación relativa de la personalidad	1
Depresión	1
Somatización	1
Labilidad emocional	1
Historia de HTA	1
Historia de ictus previos	2
Evidencia de arteriosclerosis asociada	1
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2

VALORACIÓN:	
< 4 puntos :	Probable demencia cortical
4 - 7 puntos :	dudoso o demencia mixta
> 7 puntos :	Probable demencia multiinfarto

ANEXO VI. MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO (MEC).

		Número de caso: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					
MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO							
1. ORIENTACION TEMPORAL							
Día	0	1	<input type="checkbox"/>				
Fecha	0	1					
Mes	0	1					
Estación	0	1					
Año	0	1					
2. ORIENTACION ESPACIAL							
Hospital o lugar	0	1	<input type="checkbox"/>				
Planta	0	1					
Ciudad	0	1					
Provincia	0	1					
Nación	0	1					
3. FIJACION							
Repita estas tres palabras:			<input type="checkbox"/>				
Peseta	0	1					
Caballo	0	1					
Manzana	0	1					
(repetirlas hasta que las aprenda)							
Número de repeticiones	<input type="checkbox"/>						
4. CONCENTRACION Y CALCULO							
Si tiene 30 pesetas y me va dando de 3 en 3, ¿cuántas le van quedando?	0	1	2	3	4	5	<input type="checkbox"/>
Repita estos números: 5-9-2 (hasta que los aprenda)							
5. Ahora hacia atrás	0	1	2	3			<input type="checkbox"/>
6. MEMORIA							
Recuerda las tres palabras que le he dicho antes?	0	1	2	3			<input type="checkbox"/>
LENGUAJE							
7. Mostrar un bolígrafo "¿Qué es esto?"	0	1					<input type="checkbox"/>
8. Repetirlo con el reloj	0	1					<input type="checkbox"/>
9. Repita esta frase: "En un trigal había cinco perros"	0	1					<input type="checkbox"/>
Una manzana y una pera son frutas, ¿verdad?							
10. ¿Qué son el rojo y el verde?	0	1					<input type="checkbox"/>
11. ¿Qué son un perro y un gato?	0	1					<input type="checkbox"/>
12. Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1	2	3			<input type="checkbox"/>
13. Lea esto y haga lo que dice:	0	1					<input type="checkbox"/>
CIERRE LOS OJOS							
14. Escriba una frase	0	1					<input type="checkbox"/>
15. Copie este dibujo	0	1					<input type="checkbox"/>
							TOTAL <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
- 100 -7 (siga quitando 7):							
- Deletree "MUNDO" al revés:							

CIERRE LOS OJOS



ANEXO VII. MINI-MENTAL-STATE EXAMINATION (MMSE).

<u>MINI-MENTAL-STATE EXAMINATION (Items del MEC*)</u>		Explorador:
		Fecha:
ORIENTACION TEMPORAL	mal bien	
Día	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Fecha	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Mes	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Estación	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Año	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
ORIENTACION ESPACIAL	mal bien	
Hospital o lugar	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Planta	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Ciudad	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Provincia	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Nación	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
FIJACION		
Repita estas tres palabras	mal bien	
Peseta	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Caballo	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Manzana	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
número de repeticiones		
CONCENTRACION Y CALCULO		
Resta de 7 (100-7) 93,86,79,72,65	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	
*Resta de 3 (30-3) 27,24,21,18,15	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	
*Repita estos números: 5-9-2 (hasta que los aprenda)		
*Ahora dígalos hacia atrás	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
MEMORIA		
Recuerda las tres palabras?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
LENGUAJE		
Bolígrafo	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Reloj	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Repita esta frase:		
" En un trigal había cinco perros "	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
*Una manzana y una pera son frutas, verdad?		
*Que son el rojo y el verde?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
*Que son el perro y el gato?	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad y pongalo encima de la mesa	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	
Lea esto y haga lo que dice (cierre los ojos)	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Escriba una frase	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
Copie este dibujo	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1	
		Total: (30 / 35)

ANEXO VIII. TEST DEL RELOJ.

TEST DEL RELOJ (CAMDEX- CAMCOG):

"DIBUJE UNA ESFERA DE RELOJ CON TODOS LOS NÚMEROS DENTRO"

Cuando lo haya realizado...

"AHORA COLOQUE LAS MANECILLAS EN LAS 11 HORAS Y 10 MINUTOS"

ANEXO IX. ESCALA DE BLESSED.

			Código del Centro: <input type="text"/> <input type="text"/> del examinador: <input type="text"/>
			Número de caso: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

ESCALA DE BLESSED

		Incapacidad			
		Sí	Parcial	No	
Cambios en la ejecución de las actividades diarias					
Incapacidad para realizar tareas domésticas	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Incapacidad para el uso de pequeñas cantidades de dinero	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Incapacidad para recordar listas cortas de elementos	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Incapacidad para orientarse en casa	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Incapacidad para orientarse en calles familiares	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Incapacidad para valorar el entorno	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Incapacidad para recordar hechos recientes	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Tendencia a rememorar el pasado	1	0,5	0		<input type="checkbox"/>
Cambios en los hábitos					
Cambios en el comer:					
Limpiamente con los cubiertos adecuados	0				<input type="checkbox"/>
Desaliñadamente, sólo con la cuchara	1				
Sólidos simples (galletas)	2				
Ha de ser alimentado	3				<input type="checkbox"/>
Cambios en el vestir:					
Se viste sin ayuda	0				
Fallos ocasionales (en el abotonamiento)	1				
Errores y olvidos frecuentes en la secuencia	2				
Incapaz de vestirse	3				<input type="checkbox"/>
Control de esfínteres:					
Normal	0				
Incontinencia urinaria ocasional	1				
Incontinencia urinaria frecuente	2				
Doble incontinencia	3				
Cambios de personalidad y conducta					
	Sí		No		
Retraimiento creciente	1		0		<input type="checkbox"/>
Egocentrismo aumentado	1		0		<input type="checkbox"/>
Perdida de interés por los sentimientos de otros	1		0		<input type="checkbox"/>
Afectividad embotada	1		0		<input type="checkbox"/>
Perturbación del control emocional	1		0		<input type="checkbox"/>
Hilaridad inapropiada	1		0		<input type="checkbox"/>
Respuesta emocional disminuida	1		0		<input type="checkbox"/>
Indiscreciones sexuales de aparición reciente	1		0		<input type="checkbox"/>
Falta de interés en las aficiones habituales	1		0		<input type="checkbox"/>
Disminución de la iniciativa o apatía progresiva	1		0		<input type="checkbox"/>
Hiperactividad no justificada	1		0		<input type="checkbox"/>
TOTAL					<input type="checkbox"/>
GRADO DE DEMENCIA					
DSM-III-R					<input type="checkbox"/>
CDR					<input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO CLINICO DE PRESUNCION:					
1. DEMENCIA DEGENERATIVA PRIMARIA					<input type="checkbox"/>
2. DEMENCIA VASCULAR					
3. DEMENCIA MIXTA					
4. DEMENCIA SECUNDARIA					
5. NO CLASIFICABLE					

ANEXO X. CAMCOG.

TODOS LOS ÍTEMS DEBEN SER CODIFICADOS

CODIFICACIÓN:

No preguntado/no aplicable

9, 99 ó 999

*Sección B. Examen cognitivo***Orientación***(Repetir
col. 1-5)*139. Fluidez: Número correcto - - (25)
recodificación 0 1 2 3 4 5 6 9

Listar todos los ítems:

Tiempo

120. Día	0 1 9	(6)
121. Fecha	0 1 9	(7)
122. Mes	0 1 9	(8)
123. Año	0 1 9	(9)
124. Estación	0 1 9	(10)

Espacio

125. País (estado)	0 1 9	(11)
126. Provincia (comarca)	0 1 9	(12)
127. Ciudad	0 1 9	(13)
128. Piso	0 1 9	(14)
129. Lugar	0 1 9	(15)

Lenguaje*Comprensión: respuesta motora*

130. Aprobación mediante inclinación de la cabeza	0 1 9	(16)
131. Toca oreja	0 1 9	(17)
132. Techo	0 1 9	(18)
133. Toca hombros	0 1 9	(19)

Comprensión: respuesta verbal

134. Hotel	0 1 9	(20)
135. Pueblo	0 1 9	(21)
136. Radio	0 1 9	(22)

Expresión: denominación

137. Nombra objetos:		
Lápiz		
Reloj		
Total	0 1 2 9	(23)

138. Nombra imágenes:		
Zapato, sandalia	-	
Máquina de escribir	-	
Báscula	-	
Maleta, etc.	-	
Barómetro	-	
Lámpara de mesita,		
lámpara	-	
Total	0 1 2 3 4 5 6 9	(24)

Expresión: definiciones

140. Martillo	0 1 9	(26)
141. Farmacia	0 1 9	(27)
142. Puente	0 1 2 9	(28)
143. Opinión	0 1 2 9	(29)

Expresión: repetición

144. Trigal	0 1 9	(30)
-------------	-------	------

Expresión: lenguaje espontáneo

145. Descripción de imagen (optativo)	0 1 2 3 8 9	
---------------------------------------	-------------	--

Memoria*Recuerdo*

146. Recordar imágenes:		
Zapato, sandalia	-	
Máquina de escribir	-	
Báscula	-	
Maleta	-	
Barómetro	-	
Lámpara de mesita,		
lámpara	-	
Total	0 1 2 3 4 5 6 9	(31)

TODOS LOS ÍTEMS DEBEN SER CODIFICADOS

CODIFICACIÓN:

No preguntado/no aplicable

9, 99 o 999

Reconocimiento

147. Reconocer imágenes:

Zápatos, sandalia	-	
Máquina de escribir	-	
Báscula	-	
Maleta	-	
Barómetro	-	
Lámpara de mesita,	-	
lámpara	-	
Total	0 1 2 3 4 5 6 9	(32)

Recuerdo de información remota

148. Primera Guerra Mundial	0 1 9	(33)
149. Guerra Civil Española	0 1 9	(34)
150. Jefe Nacionales	0 1 9	(35)
151. Jefe Alemanes	0 1 9	(36)
152. A. Machín	0 1 9	(37)
153. Titánic	0 1 9	(38)

Recuerdo de información reciente

154. Rey	0 1 9	(39)
155. Sucesión	0 1 9	(40)
156. Presidente del Gobierno	0 1 9	(41)
157. Noticias	0 1 9	(42)

Fijación

158. Registro:		
Peseta	-	
Caballo	-	
Manzana	-	
Total	0 1 2 3 9	(43)
Número de repeticiones	0 1 2 3 4 5 9	(44)

Atención/concentración

159. Contar hacia atrás	0 1 2 9	(45)
160. Secuencia de siete	Respuestas del sujeto	
93	-	
86	-	
79	-	
72	-	
65	-	
Total	0 1 2 3 4 5 9	(46)
160a. Secuencia de tres Respuestas del sujeto		
27	-	
24	-	
21	-	
18	-	
15	-	
Total	0 1 2 3 4 5 9	(47)

160b. Repetir: 5-9-2

Número de repeticiones	0 1 2 3 4 5 9
Hacia atrás	(2-9-5)
Total	0 1 2 3 9

Memoria: recuerdo

161. Palabras a recordar:

Peseta	-	
Caballo	-	
Manzana	-	
Total	0 1 2 3 9	(48)

Lenguaje: lectura comprensiva

162. Lectura 1: ojos cerrados	0 1 9	(49)
163. Lectura 2: manos detrás de la cabeza	0 1 9	(50)

Praxis

Copia y dibujo

164. Pentágono	0 1 9	(51)
165. Espiral	0 1 9	(52)
166. Casa (3 D)	0 1 9	(53)
167. Reloj: Círculo	-	
Números correctos	-	
Hora correcta	-	
Total	0 1 2 3 9	(54)

Escritura: espontánea

168. Escribir una frase	0 1 9	(55)
Transcribir a una hoja de papel		

Praxis: ideacional

169. Papel: Mano derecha	-	
Plegada	-	
Sobre las rodillas	-	
Total	0 1 2 3 9	(56)
170. Sobre	0 1 9	(57)

Escribir a dictado

171. Dirección	0 1 2 9	(58)
----------------	---------	------

Praxis: ideomotora

172. Adiós	0 1 9	(59)
173. Corte	0 1 2 9	(60)
174. Dientes	0 1 2 9	(61)

TODOS LOS ÍTEMS DEBEN SER CODIFICADOS

CODIFICACIÓN:

No preguntado/no aplicable

9, 99 o 999

Percepción: táctil

175. Monedas: 5 ptas. -
25 ptas. -
Total 0 1 2 9 (62)

Cálculo

176. Cálculo 1: sumar monedas 0 1 9 (63)
Respuesta: _____

177. Cálculo 2: cambio 0 1 9 (64)
Respuesta: _____

Memoria: recuerdo

178. Recordar dirección:
Joan -
Planas -
C. Norte -
42 -
Palamós -
Total 0 1 2 3 4 5 9 (65)

Pensamiento abstracto

179. Semejanzas 1: perro y gato 0 1 2 9 (66)
Anotar respuesta: _____

179a. Semejanzas 1a: rojo y verde 0 1 2 9 (67)
Anotar respuesta: _____

180. Semejanzas 2: camisa y vestido 0 1 2 9 (68)
Anotar respuesta: _____

181. Semejanzas 3: mesa y silla 0 1 2 9 (69)
Anotar respuesta: _____

182. Semejanzas 4: planta y animal 0 1 2 9 (70)
Anotar respuesta: _____

Percepción visual

Personajes conocidos

183. Caras: Rey -
Papa -
Total 0 1 2 9 (71)

Anotar respuesta: _____

Reconocimiento de objetos:

184. Visualiza: Gafas -
Zapato -
Monedero, maletín -
Taza y platillo -
Teléfono -
Pipa -
Total 0 1 2 3 4 5 6 9 (72)

Reconocimiento de persona/función

185. Reconocer persona 0 1 9 (73)

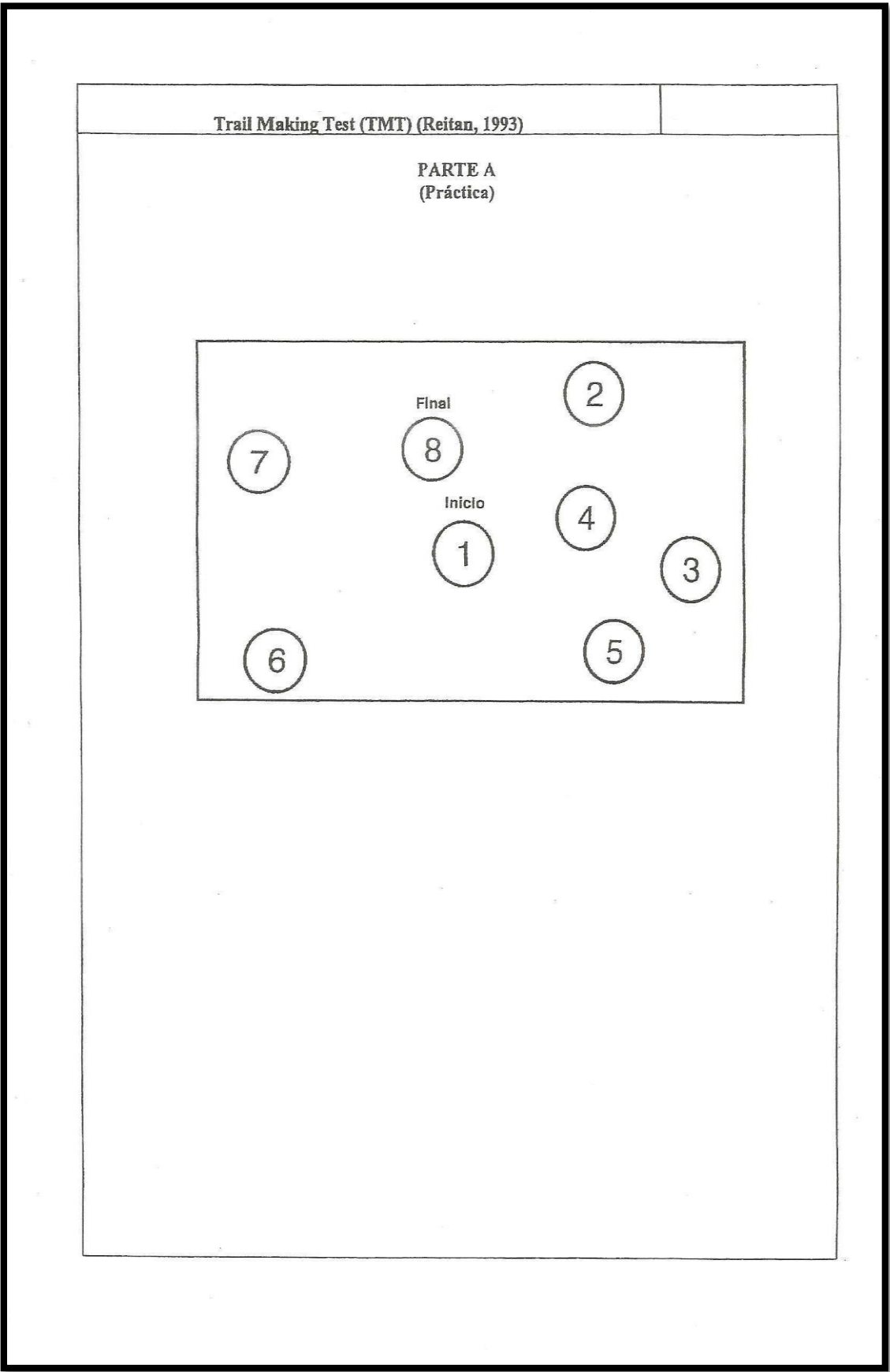
Curso del tiempo

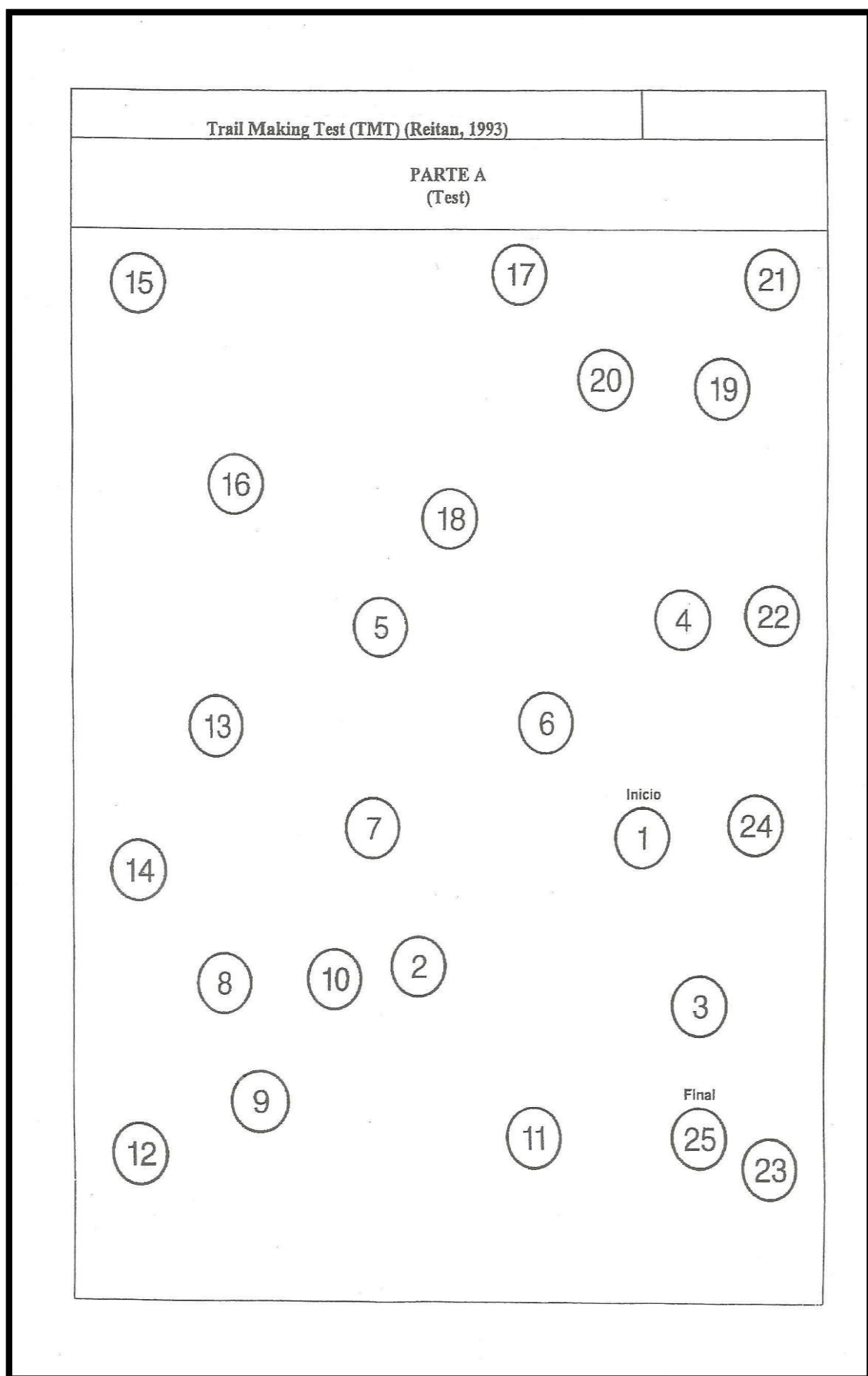
186. Hora del momento presente 0 1 9 (74)
187. Cálculo: tiempo en minutos - - - 999 (75-77)

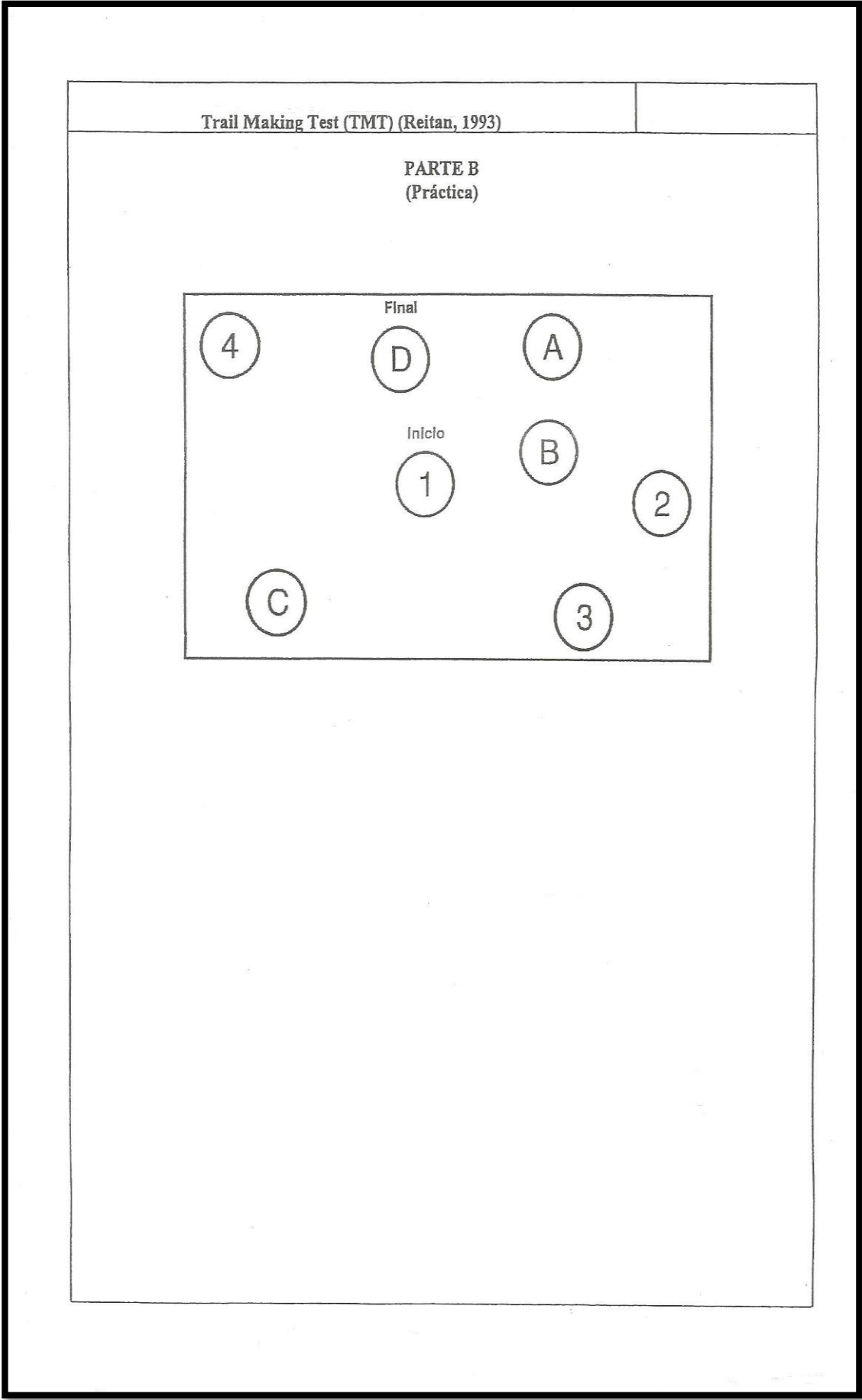
Anotar hora de finalización - - - -

Duración real de la entrevista (minutos) - - - 999 (78-80) 04

ANEXO XI. TRAIL MAKING TEST (TMT).







Trail Making Test (TMT) (Reitan, 1993)	
PARTE B (Test)	

ANEXO XII. STROOP.

Nº 226

STROOP

Test de Colores y Palabras

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha: _____

PARA USO DEL PROFESIONAL

	PD	PT
P		
C		
PC		
$\frac{P \times C}{P + C} = PC'$		
$PC - PC' = \text{INTERF.}$		

**NO ABRA EL CUADERNILLO
HASTA QUE SE LE INDIQUE**



Copyright de la edición española © 1993 by TEA Ediciones, S.A., Madrid (España) - Traducido y adaptado con permiso del propietario original, Stoelting Company, Illinois (U.S.A.) - Edita: TEA Ediciones, S.A. - Prohibida la reproducción total o parcial. Todos los derechos reservados - Printed in Spain. Impreso en España por CIPSA; Orense, 68; 28020 Madrid - Depósito legal: M - 117 - 1994.

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE

Test de Stroop (Golden, 1975)					1/2																																																																																																				
<p>PARTE A: LECTURA DE PALABRAS</p> <p><small>Interrumpir a los 45 segundos</small></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="width: 20%; padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> </table>						ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL																																																																																																					
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE																																																																																																					
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO																																																																																																					
VERDE	AZUL	ROJO	ROJO	AZUL																																																																																																					
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE																																																																																																					
AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	ROJO																																																																																																					
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE																																																																																																					
AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO																																																																																																					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL																																																																																																					
AZUL	VERDE	VERDE	AZUL	VERDE																																																																																																					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	ROJO																																																																																																					
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL																																																																																																					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE																																																																																																					
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO																																																																																																					
ROJO	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL																																																																																																					
AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO																																																																																																					
ROJO	VERDE	AZUL	ROJO	VERDE																																																																																																					
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL																																																																																																					
ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO																																																																																																					
VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE																																																																																																					
<p>ERRORES: _____ CASI-ERRORES: _____ PUNTUACIÓN: _____</p> <p style="text-align: right;"><small>(último ítem realizado)</small></p>																																																																																																									
<p>PARTE B: DENOMINAR COLORES</p> <p><small>Interrumpir a los 45 segundos</small></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="width: 20%; border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="width: 20%; padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="padding: 2px;">ROJO</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">VERDE</td> </tr> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">VERDE</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">AZUL</td> <td style="border-right: 1px solid black; padding: 2px;">ROJO</td> <td style="padding: 2px;">AZUL</td> </tr> </table>						AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO	ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL	AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE	ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	AZUL					
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO																																																																																																					
ROJO	AZUL	VERDE	ROJO	AZUL																																																																																																					
VERDE	VERDE	ROJO	AZUL	VERDE																																																																																																					
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO																																																																																																					
VERDE	VERDE	ROJO	ROJO	AZUL																																																																																																					
ROJO	AZUL	VERDE	AZUL	VERDE																																																																																																					
VERDE	VERDE	ROJO	VERDE	ROJO																																																																																																					
ROJO	ROJO	AZUL	ROJO	AZUL																																																																																																					
AZUL	ROJO	VERDE	AZUL	VERDE																																																																																																					
VERDE	VERDE	AZUL	ROJO	AZUL																																																																																																					
ROJO	AZUL	ROJO	AZUL	ROJO																																																																																																					
VERDE	VERDE	VERDE	ROJO	AZUL																																																																																																					
AZUL	ROJO	AZUL	VERDE	ROJO																																																																																																					
VERDE	VERDE	VERDE	AZUL	AZUL																																																																																																					
AZUL	ROJO	ROJO	VERDE	ROJO																																																																																																					
VERDE	AZUL	AZUL	ROJO	VERDE																																																																																																					
ROJO	ROJO	VERDE	AZUL	AZUL																																																																																																					
VERDE	ROJO	AZUL	ROJO	VERDE																																																																																																					
AZUL	VERDE	AZUL	ROJO	AZUL																																																																																																					
<p>ERRORES: _____ CASI-ERRORES: _____ PUNTUACIÓN: _____</p> <p style="text-align: right;"><small>(último ítem realizado)</small></p>																																																																																																									

Test de Stroop (Golden, 1975)				2/2
PARTE C: INTERFERENCIA Interrumpir a los 45 segundos				
AZUL ROJO VERDE AZUL VERDE ROJO VERDE ROJO AZUL ROJO AZUL VERDE ROJO VERDE AZUL VERDE AZUL ROJO VERDE AZUL ROJO VERDE AZUL	ROJO AZUL VERDE ROJO VERDE AZUL VERDE ROJO ROJO AZUL ROJO AZUL VERDE AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO VERDE AZUL ROJO VERDE	AZUL VERDE ROJO AZUL ROJO VERDE ROJO AZUL VERDE VERDE AZUL ROJO ROJO VERDE AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE AZUL AZUL VERDE AZUL	VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE AZUL ROJO AZUL ROJO VERDE AZUL ROJO VERDE AZUL VERDE ROJO AZUL ROJO	ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL VERDE ROJO AZUL
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> ERRORES: _____ CASI-ERRORES: _____ PUNTUACIÓN: _____ (último ítem realizado) </div>				
Comentarios:				

ANEXO XIII. CLAVE DE NÚMEROS.

CLAVE DE NÚMEROS

ADMINISTRACIÓN:

Presentar al paciente la hoja correspondiente.

INSTRUCCIÓN:

“Observe estas casillas. Fíjese que en la parte superior presentan un número y en la parte inferior una figura. A cada número le corresponde una figura. Ahora fíjese en estas otras casillas: en su parte superior tienen números y en u parte inferior no tienen figuras. Se trata de que usted ponga en cada una de estas casillas la figura que le corresponde... Fíjese como lo hago yo: aquí hay este número y por eso coloco esta figura... Ahora ha de continuar usted hasta esta línea. Esto va a servir de entrenamiento...”

Una vez el paciente ha realizado las claves de demostración decir:

“Ahora siga hasta que yo le diga basta...”

Poner el cronómetro en marcha y **contar 60 segundos**, que será el tiempo límite.

En caso de que el paciente omita casillas se le indicará que no debe hacerlo.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
-	>	<	+	=	≠	≡	○	×

5	8	2	1	3	7	4	1	6	7	3	2	4	1	3	6	5

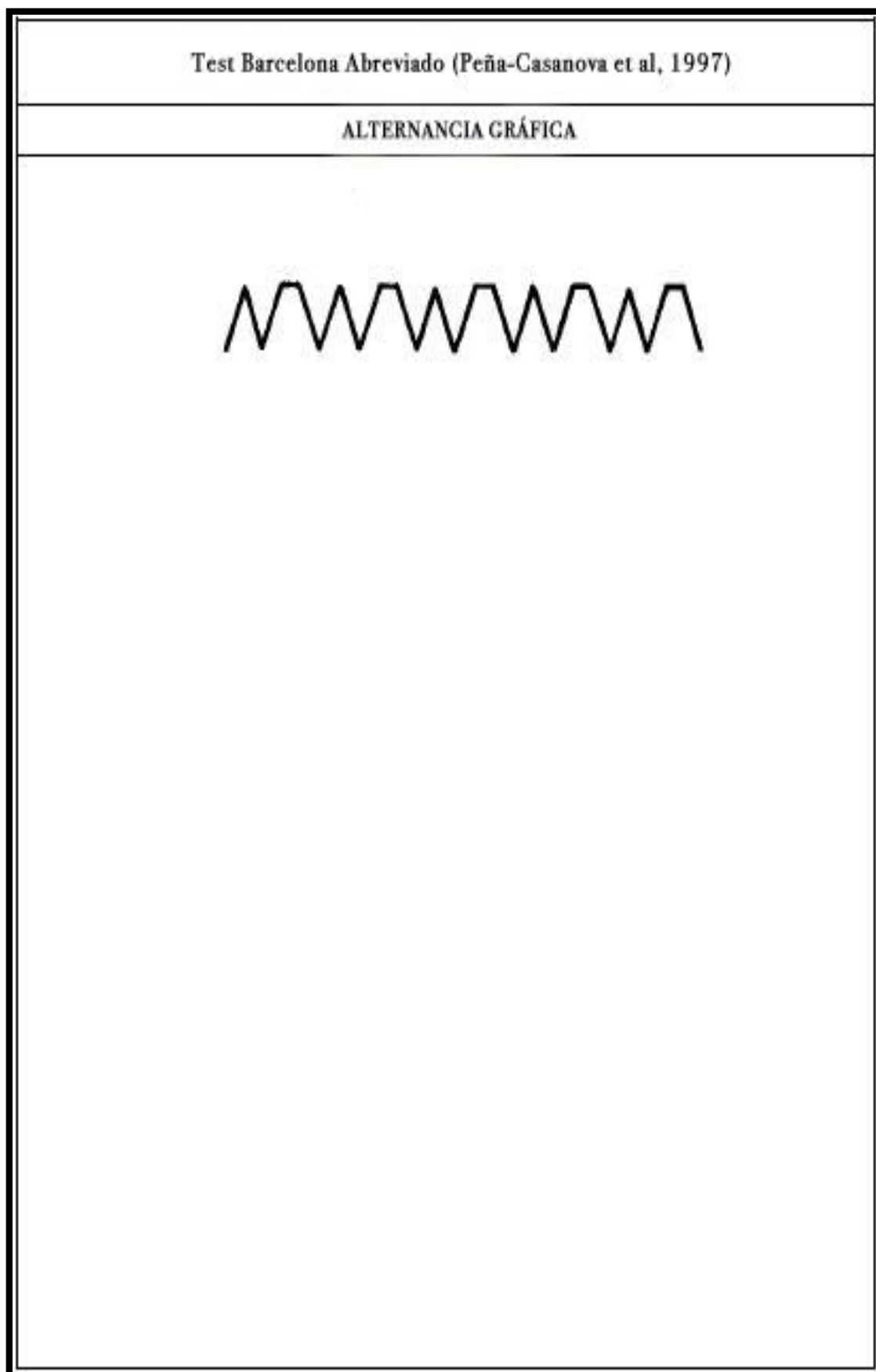
4	7	5	2	4	3	8	1	9	6	3	8	2	6	1	9	5

9	1	4	7	5	1	6	3	8	2	9	3	7	2	4	8	6

7	9	2	1	4	8	3	6	5	9	7	2	8	5	1	9	7

ANEXO XIV. FLUENCIA FONÉMICA.

[illegible]

ANEXO XV. ALTERNANCIA GRÁFICA.

ANEXO XVI. FIGURA COMPLEJA DE REY.

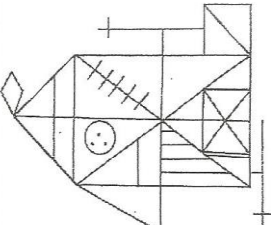
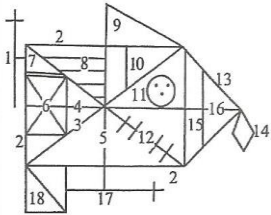
Figura Compleja de Rey (Rey, 1941, 1944)																	
Para la reproducción, por parte del paciente, del dibujo a la copia, memoria inmediata y memoria diferida, se utilizarán las hojas pertinentes incluidas en la camiseta.																	
COPIA																	
<i>Entregue al sujeto las dos hojas siguientes. La primera contiene la figura compleja de Rey y la segunda sirve para que la copie.</i>																	
Hora de finalización: _____																	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Tipo de construcción: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div> <div style="width: 45%;"> Tiempo empleado: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div> </div>																	
<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 2; padding-left: 20px;"> <p>Tipo de construcción</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Construcción sobre el armazón. II. Detalles englobados en un armazón. III. Contorno general. IV. Yuxtaposición de detalles. V. Detalles sobre un fondo confuso. VI. Reducción a un esquema familiar. VII. Garabatos. </div> <div style="flex: 1; padding-left: 20px;"> <p>Utilizar números sobre la figura invertida según el orden seguido por el sujeto o bien dibujar la figura al mismo tiempo que éste, si el tipo de construcción así lo requiere.</p> </div> </div>																	
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="flex: 1;">  </div> <div style="flex: 2; padding-left: 20px;"> <p>Criterios de exactitud</p> <ul style="list-style-type: none"> 2. Correcto, bien situado. 1. Correcto, mal situado. 0.5. Deformado/incompleto, reconocible, bien situado. 0. Deformado/incompleto, reconocible, mal situado. 0. Irreconocible ó ausente. </div> </div>																	
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> Elemento </div> <div style="text-align: right;"> TOTAL exactitud copia: <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> </div> </div>																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura Compleja de Rey (Rey, 1941, 1944)

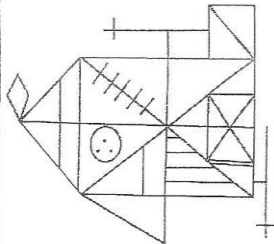
MEMORIA DIFERIDA

Entregue al sujeto la hoja siguiente para que dibuje de memoria la figura compleja de Rey. Deben haber pasado al menos 30 minutos desde la copia.

Hora de inicio: _____

Hora de finalización: _____

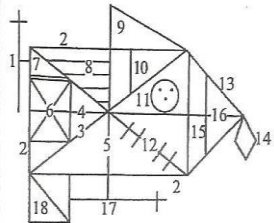
Tipo de construcción: ☐



Tipo de construcción

- I. Construcción sobre el armazón.
- II. Detalles englobados en un armazón.
- III. Contorno general.
- IV. Yuxtaposición de detalles.
- V. Detalles sobre un fondo confuso.
- VI. Reducción a un esquema familiar.
- VII. Garabatos.

Utilizar números sobre la figura invertida según el orden seguido por el sujeto o bien dibujar la figura al mismo tiempo que éste, si el tipo de construcción así lo requiere.



Criterios de exactitud

2. Correcto, bien situado.
1. Correcto, mal situado.
1. Deformado/incompleto, reconocible, bien situado.
- 0.5. Deformado/incompleto, reconocible, mal situado.
0. Irreconocible ó ausente.



Elemento																	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TOTAL exactitud memoria diferida: ☐

ANEXO XVII. IMÁGENES SUPERPUESTAS.

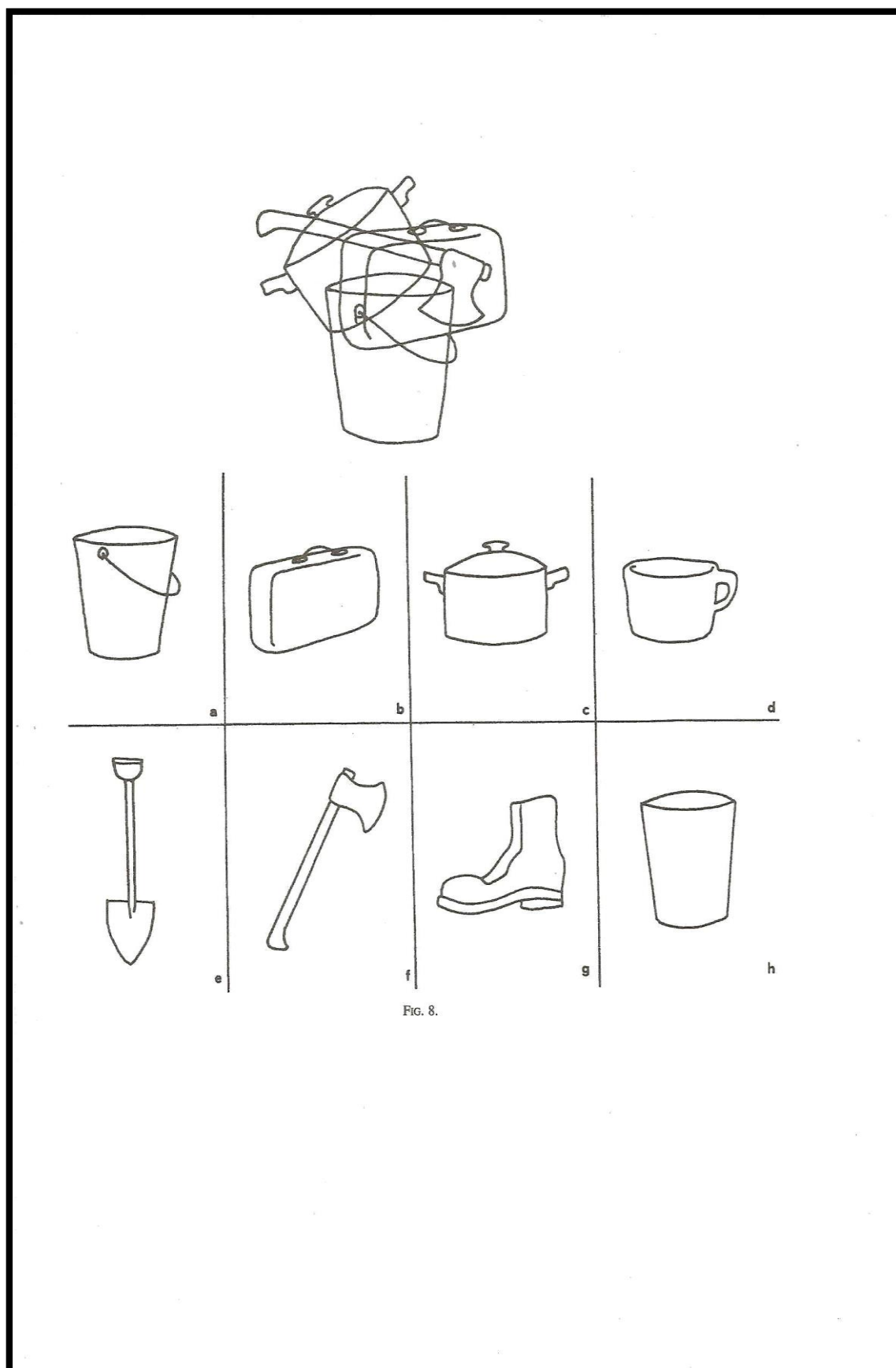


FIG. 8.

ANEXO XVIII. JUICIO DE ORIENTACIÓN DE LÍNEAS.

Orientación de líneas (Forma H) (Benton AL, 1983)

1/1

ÍTEMS DE PRÁCTICA

A.....1-6	B.....4-8	C.....4-10	D.....7-8	E.....2-4
A'.....1.....6	B'.....4.....8	C'.....4.....10	D'.....7.....8	E'.....2.....4

Existen cuatro tipos de estímulos:

HH: dos segmentos lineales distantes

MM o LL: dos segmentos lineales medios o proximales

HL, LH, HM, MH o LM: dos segmentos lineales diferentes

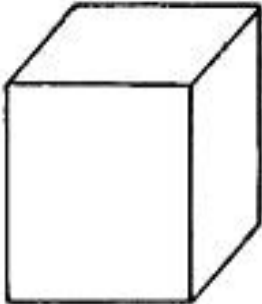
ÍTEMS DEL TEST FORMA "H"

1.....5-10 HH	16.....10-11 HH
2.....5-6 LL	17.....2-5 HL
3.....6-7 LH	18.....1-4 MM
4.....1-2 LL	19.....1-9 LL
5.....2-11 MM	20.....2-9 LL
6.....1-7 HH	21.....9-11 HH
7.....1-10 MM	22.....6-10 LL
8.....1-7 MM	23.....3-11 LL
9.....7-9 MM	24.....8-9 LL
10.....1-3 MM	25.....3-8 HH
11.....5-11 MM	26.....7-10 LL
12.....4-5 HH	27.....3-4 LM
13.....7-8 MM	28.....3-10 HL
14.....2-6 HH	29.....5-8 HM
15.....3-5 HH	30.....8-11 HH

CORRECTOS (bruta):

Observaciones:

ANEXO XIX. PRAXIAS CUBO.

Test Barcelona Abreviado (Peña-Casanova et al., 1997)
PRAXIS CONSTRUCTIVA A LA COPIA


ANEXO XX. NPI.

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		2/13																				
1. DELIRIOS: ¿El paciente tiene ideas que usted sabe que no son ciertas? Por ejemplo, insiste en que la gente está tratando de hacerle daño o le están robando sus cosas. ¿El o ella han dicho que los miembros de su familia no son quienes dicen ser o que su casa no es su casa? No me refiero a tener meras sospechas; estoy interesado en saber si el paciente está <u>convencido</u> de que estas cosas realmente le están sucediendo.																						
<input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																					
1.	¿Cree el paciente que está en peligro -que alguien está planeando hacerle daño?																					
2.	¿Cree que alguien le está robando sus pertenencias?																					
3.	¿Cree que su cónyuge está teniendo una relación extramarital?																					
4.	¿Cree que personas no invitadas están viviendo en su casa?																					
5.	¿Cree que su cónyuge u otra persona no son quienes dicen ser?																					
6.	¿Cree que su casa no es su casa?																					
7.	¿Cree que miembros de su familia están planeando abandonarlo?																					
8.	¿Cree que los personajes de la televisión o de las revistas de hecho se encuentran presentes en su propia casa? (El o ella intenta hablar o interactuar con ellos?)																					
9.	¿Cree él alguna otra cosa poco usual que yo no le haya preguntado?																					
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativo, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																						
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																				
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																				
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																				
	4.	Muy frecuentemente – una ó más veces al día																				
GRAVEDAD	1.	Leve – los delirios están presentes pero parecen inofensivos y no causan trastornos en el paciente o sólo mínimamente.																				
	2.	Moderada – los delirios son angustiantes y molestos.																				
	3.	Marcada – los delirios son muy molestos y son una fuente importante de conducta alterada (El uso de medicaciones SP indica que los delirios son marcados.)																				
TRASTORNO ¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																						
	0.	Nada																				
	1.	Mínimamente																				
	2.	Ligeramente																				
	3.	Moderadamente																				
	4.	Severamente																				
	5.	Muy severamente o extremamente																				

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		3/13																
2. ALUCINACIONES ¿El paciente tiene alucinaciones tales como visiones falsas u oye voces? ¿Parece ver, oír o sentir cosas que no se encuentran presentes? Con esta pregunta no sólo nos referimos a creencias erróneas tales como decir que "alguien que ya murió sigue vivo"; más bien estamos preguntando si, de hecho, el paciente ha presentado sensaciones visuales o auditivas anormales. <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																		
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																
	4.	Muy frecuentemente – una ó más veces al día																
GRAVEDAD	1.	Leve – las alucinaciones están presentes pero parecen inofensivas y no causan trastornos en el paciente o sólo mínimamente.																
	2.	Moderada – las alucinaciones son angustiantes y molestas.																
	3.	Marcada – las alucinaciones son muy molestas y son una fuente importante de conducta alterada (El uso de medicaciones SP indica que las alucinaciones son marcadas.)																
TRASTORNO ¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																		
	0.	Nada																
	1.	Mínimamente																
	2.	Ligeramente																
	3.	Moderadamente																
	4.	Severamente																
	5.	Muy severamente o extremadamente																

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		4/13																		
3. AGITACIÓN/AGRESIVIDAD ¿El paciente tiene períodos en que rehúsa cooperar o en que no acepta ayuda? ¿Es difícil de manejar? <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
1.	¿El paciente se molesta con sus cuidadores o se resiste a llevar a cabo actividades tales como bañarse o cambiarse de ropa?																			
2.	¿Se empeña en que las cosas se hagan a su modo?																			
3.	¿Se muestra poco cooperador, se resiste a recibir ayuda de otros?																			
4.	¿Presenta alguna otra conducta que lo torne difícil de manejar?																			
5.	¿Grita o insulta con enojo?																			
6.	¿Da portazos, golpea muebles o avienta cosas?																			
7.	¿Intenta el paciente herir o pegar a otros?																			
8.	Presenta otro tipo de conductas de agresividad o agitación?																			
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																				
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																		
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																		
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																		
	4.	Muy frecuentemente – una ó más veces al día																		
GRAVEDAD	1.	Leve - la conducta es molesta pero se puede manejar mediante reconducción y se reestablece la confianza																		
	2.	Moderada - las conductas son molestas y difíciles de reconducir o controlar																		
	3.	Marcada - la agitación es muy molesta y es una fuente importante de dificultades; existe el riesgo de daño a si mismo. Muchas veces se requieren medicamentos																		
TRASTORNO	¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento? (Si ha habido un cambio de cuidador, NO COMPLETE esta sección)																			
	0.	Nada																		
	1.	Mínimamente																		
	2.	Ligeramente																		
	3.	Moderadamente																		
	4.	Severamente																		
	5.	Muy severamente o extremamente																		

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		5/13
<p>4. DEPRESIÓN/DISFORIA</p> <p>¿El paciente parece triste o deprimido? ¿Dice sentirse triste o deprimido?</p> <p><input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo)</p> <p><input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria)</p> <p><input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)</p>		
		<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> SÍ NO </div>
1.	¿El paciente tiene períodos de llanto o sollozo que parecen indicar tristeza?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	¿Dice estar triste o actúa como si estuviera triste o deprimido/a?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	¿Se infravalora o dice sentirse fracasado?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	¿Dice ser una mala persona que merece ser castigada?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	¿Parece sentirse desesperanzado o dice no tener futuro alguno?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	¿Dice el paciente que es una carga para la familia o que la familia estaría mejor sin él?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	¿Expresa deseos de morir o habla de quitarse la vida?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	¿Presenta otros signos de depresión o tristeza?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.</p>		
FRECUENCIA	<div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">1.</div> <div>Ocasionalmente – menos de una vez por semana.</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">2.</div> <div>A menudo – aproximadamente una vez por semana.</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">3.</div> <div>Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">4.</div> <div>Muy frecuentemente – una o más veces al día</div> </div>	
GRAVEDAD	<div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">1.</div> <div>Leve - la depresión es angustiante; generalmente responde a reconducción y se reestablece la confianza.</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">2.</div> <div>Moderada - la depresión es angustiante; los síntomas depresivos son referidos espontáneamente por el paciente y son difíciles de mitigar.</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">3.</div> <div>Marcada - la depresión es muy angustiante y es una fuente importante de sufrimiento para el paciente</div> </div>	
TRASTORNO	<p>¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?</p>	
	<div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">0.</div> <div>Nada</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">1.</div> <div>Mínimamente</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">2.</div> <div>Ligeramente</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">3.</div> <div>Moderadamente</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">4.</div> <div>Severamente</div> </div> <div style="display: flex;"> <div style="width: 5%; text-align: center;">5.</div> <div>Muy severamente o extremadamente</div> </div>	

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		6/13																
5. ANSIEDAD ¿El paciente está nervioso, preocupado o asustado sin motivo aparente? ¿Parece inquieto o muy tenso? ¿Tiene miedo de estar alejado de usted? <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
1.	¿El paciente dice estar preocupado acerca de eventos planeados?																	
2.	¿Tiene períodos en los que se siente tembloroso, incapaz de relajarse o se siente excesivamente tenso?																	
3.	¿Tiene períodos (o se queja de) falta de aire, jadea o suspira sin motivo aparente excepto nerviosismo?																	
4.	¿Se queja de sentirse muy inquieto ("mariposas en el estómago"), o de que "el corazón le palpita de forma apresurada" y esto se asocia a nerviosismo?																	
5.	¿Evita ciertos lugares o situaciones que lo hacen sentir más nervioso tales como subirse a un automóvil, reunirse con amigos o estar en multitudes?																	
6.	¿Se pone nervioso o inquieto cuando está separado de su cuidador? ¿Se pega a usted para evitar estar separado?																	
7.	¿Muestra otros signos de ansiedad?																	
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																		
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																
	4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día																
GRAVEDAD	1.	Leve - la ansiedad es angustiante; generalmente responde a reconducción y se reestablece la confianza																
	2.	Moderada la ansiedad es angustiante; los síntomas ansiosos son reportados espontáneamente por el paciente y son difíciles de mitigar																
	3.	Marcada- la ansiedad es muy angustiante y una fuente importante de sufrimiento para el paciente																
TRASTORNO	¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																	
	0.	Nada																
	1.	Mínimamente																
	2.	Ligeramente																
	3.	Moderadamente																
	4.	Severamente																
	5.	Muy severamente o extremadamente																

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		7/13
6. REGOCIJO/EUFORIA ¿Parece el paciente estar demasiado alegre o demasiado contento sin motivo aparente? No me refiero a la alegría normal que viene de ver a los amigos, recibir regalos o pasar tiempo con la familia. Me refiero a si el paciente tiene un humor que es persistente y <u>anormalmente</u> bueno o encuentra el lado humorístico de cosas que la demás personas no perciben. <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)		
		SÍ NO
1.	¿El paciente parece sentirse demasiado bien o estar demasiado contento, diferente a como lo es por lo general?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	¿Encuentra gracioso o se ríe de cosas que otros no encuentran graciosas?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	¿Parece tener un sentido del humor infantil con risa tonta o se ríe inapropiadamente (como cuando algo desafortunado le pasa a otra persona)?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	¿Cuenta chistes o hace comentarios que no parecen graciosos a los demás pero que a el le parecen humorísticos?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	¿Lleva a cabo travesuras infantiles tales como pellizcar o juegos infantiles por el placer de hacerlo?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	¿Tiende a hacerse el importante o dice tener más habilidades o riquezas de las que en realidad tiene?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	¿Muestra otros signos de sentirse demasiado bien o demasiado feliz?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.		
FRECUENCIA	1. Ocasionalmente – menos de una vez por semana. 2. A menudo – aproximadamente una vez por semana. 3. Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario. 4. Muy frecuentemente – una ó más veces al día	
GRAVEDAD	1. Leve - el regocijo es notorio a amigos y familiares pero no es molesto 2. Moderada - el regocijo es notablemente anormal 3. Marcada - el regocijo es muy pronunciado; el paciente está eufórico y casi todo lo encuentra gracioso	
TRASTORNO	¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?	
	0. Nada 1. Mínimamente 2. Ligeramente 3. Moderadamente 4. Severamente 5. Muy severamente o extremadamente	

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		8/13
<p>7. APATÍA/INDIFERENCIA</p> <p>¿Ha perdido interés el paciente en el mundo que lo rodea? ¿Ha perdido interés en llevar a cabo actividades o le falta la motivación para empezar cosas nuevas? ¿El o ella presentan dificultad para involucrarse en una conversación o para hacer tareas? ¿Se muestra apático o indiferente?</p> <p> <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) · <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria) </p>		
		<div style="display: flex; justify-content: space-around; font-weight: bold;"> SÍ NO </div>
1.	¿El paciente parece menos espontáneo y menos activo que de costumbre?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.	¿Es difícil que el paciente inicie una conversación?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.	¿Es menos afectuoso o falta de emociones cuando se le compara con su forma de ser habitual?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4.	¿Contribuye menos a las labores del hogar?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5.	¿Parece estar menos interesado en las actividades y los planes de los demás?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6.	¿Ha perdido el interés en sus familiares y amigos?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7.	¿Se muestra menos entusiasta acerca de sus intereses comunes?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
8.	¿Muestra cualquier otra señal de que no está interesado a llevar a cabo cosas nuevas?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.</p>		
FRECUENCIA	<div style="display: flex;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">1.</div> <div>Ocasionalmente – menos de una vez por semana.</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">2.</div> <div>A menudo – aproximadamente una vez por semana.</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">3.</div> <div>Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">4.</div> <div>Muy frecuentemente – una ó más veces al día</div> </div>	
GRAVEDAD	<div style="display: flex;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">1.</div> <div>Leve - la apatía es notoria pero no interfiere de forma importante con las rutinas diarias; sólo es moderadamente diferente de la conducta habitual del paciente; pero responde a sugerencias para participar en actividades</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">2.</div> <div>Moderada - la apatía es muy evidente; puede ser manejada por el cuidador mediante coacción y estímulos; responde espontáneamente sólo a eventos importantes como visitas de parientes cercanos o de miembros de la familia</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">3.</div> <div>Marcada - la apatía es muy evidente y generalmente no responde a ningún tipo de estímulo o evento externo</div> </div>	
TRASTORNO	<p>¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?</p>	
	<div style="display: flex;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">0.</div> <div>Nada</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">1.</div> <div>Mínimamente</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">2.</div> <div>Ligeramente</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">3.</div> <div>Moderadamente</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">4.</div> <div>Severamente</div> </div> <div style="display: flex; border-top: 1px solid black;"> <div style="width: 30px; text-align: center; border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">5.</div> <div>Muy severamente o extremadamente</div> </div>	

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		9/13
8. DESINHIBICIÓN ¿Parece actuar impulsivamente el paciente y sin pensar? ¿El paciente dice cosas que generalmente no se dicen o hacen en público; hace cosas que le disgustan a usted o a los otros? <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)		
		SÍ
		NO
	¿El paciente actúa impulsivamente y sin considerar las consecuencias?	<input type="checkbox"/>
	¿Habla con extraños como si los conociera?	<input type="checkbox"/>
	¿Carece de sensibilidad y dice cosas a los demás que hieren sus sentimientos?	<input type="checkbox"/>
	¿Se expresa con crudeza o hace comentarios sexuales que generalmente no hubiera hecho?	<input type="checkbox"/>
	¿Habla abiertamente acerca de cuestiones personales o privadas que generalmente no se discuten en público?	<input type="checkbox"/>
	¿Se toma ciertas libertades, toca o abraza a los demás en forma que no va de acuerdo con su carácter?	<input type="checkbox"/>
	¿Presenta otros signos de pérdida de control de sus impulsos?	<input type="checkbox"/>
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.		
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.
	4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día
GRAVEDAD	1.	Leve - la desinhibición es notable pero generalmente responde a redirección y guía
	2.	Moderada - la desinhibición es muy evidente y difícil que el cuidador la supere
	3.	Marcado - la desinhibición generalmente no responde a cualquier intervención del cuidador y es una fuente de vergüenza o angustia social
TRASTORNO	¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?	
	0.	Nada
	1.	Mínimamente
	2.	Ligeramente
	3.	Moderadamente
	4.	Severamente
	5.	Muy severamente o extremadamente

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		10/13																
9. IRRITABILIDAD/LABILIDAD EMOCIONAL ¿Se vuelve el paciente irritable o fácilmente molesto? ¿Es muy variable su estado de ánimo? ¿Se muestra excesivamente impaciente? No nos referimos a la frustración de tener pérdida de memoria o incapacidad de llevar a cabo tareas comunes; nos interesa saber si el paciente se muestra anormalmente irritable, impaciente o presenta cambios emocionales diferentes de su personalidad habitual <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																		
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																
	4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día																
GRAVEDAD	1.	Leve - la irritabilidad o labilidad son notables pero generalmente responden a dirección y re-establecimiento de la confianza																
	2.	Moderada - la irritabilidad y labilidad son muy evidentes y difíciles de que el cuidador las solucione																
	3.	Marcada - la irritabilidad y labilidad son muy evidentes, generalmente no responden a las intervenciones del cuidador, son una fuente importante de sufrimiento																
TRASTORNO ¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																		
	0.	Nada																
	1.	Mínimamente																
	2.	Ligeramente																
	3.	Moderadamente																
	4.	Severamente																
	5.	Muy severamente o extremadamente																

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		11/13																
10. ACTIVIDAD MOTORA ABERRANTE ¿El paciente se pasea, hace las cosas una y otra vez, como abrir los armarios y los cajones, picotea cosas o enreda hilos o cordones? <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																		
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																	
1.	¿El paciente se pasea por la casa sin motivo aparente?																	
2.	¿Rebusca cosas abriendo y vaciando cajones o armarios?																	
3.	¿Se pone o se quita la ropa repetidamente?																	
4.	¿Mantiene actividades repetitivas o "hábitos" que lleva a cabo una y otra vez?																	
5.	¿Lleva a cabo actividades repetitivas como jugar con los botones, picar, enredar hilo etc.?																	
6.	¿Se mueve de forma nerviosa y excesiva, parece incapaz de estarse quieto, se levanta o hace crujir las articulaciones de los dedos?																	
7.	¿Lleva a cabo cualquier otra actividad una y otra vez?																	
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																		
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																
	4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día																
GRAVEDAD	1.	Leve - la actividad motora anormal es notoria pero interfiere poco con las rutinas diarias																
	2.	Moderada - la actividad motora anormal es muy evidente pero el cuidador la puede solucionar																
	3.	Marcada - la actividad motora anormal es muy evidente y generalmente no responde a ninguna intervención por parte del cuidador y es una fuente importante de sufrimiento para el paciente																
TRASTORNO	¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																	
	0.	Nada																
	1.	Mínimamente																
	2.	Ligeramente																
	3.	Moderadamente																
	4.	Severamente																
	5.	Muy severamente o extremadamente																

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		12/13																																							
<p>11. SUEÑO</p> <p>¿Tiene el paciente dificultad para dormir (no tenga en cuenta si el paciente simplemente se levanta una o dos veces por la noche para ir al baño y vuelve a dormirse inmediatamente)? ¿Está levantado por la noche? ¿Durante la noche deambula, se viste o va a otras habitaciones?</p> <p><input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo)</p> <p><input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria)</p> <p><input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)</p>																																									
		SÍ																																							
		NO																																							
1.	¿Tiene el paciente alguna dificultad para conciliar el sueño?	<input type="checkbox"/>																																							
2.	¿Se levanta el paciente por la noche? (no tener en cuenta si el paciente simplemente se levanta una o dos veces por la noche para ir al baño y vuelve a dormirse inmediatamente)?	<input type="checkbox"/>																																							
3.	¿El paciente deambula, pasea o se dedica a actividades inapropiadas durante la noche?	<input type="checkbox"/>																																							
4.	¿Durante la noche se levanta el paciente, se viste y trata de salir, pensando que es por la mañana y que ya es la hora de empezar el día?	<input type="checkbox"/>																																							
5.	¿Se despierta el paciente muy temprano por la mañana (antes que los demás pacientes)?	<input type="checkbox"/>																																							
6.	¿Tiene el paciente otros comportamientos nocturnos de los que no hayamos hablado?	<input type="checkbox"/>																																							
<p>Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%; text-align: center; vertical-align: top;">FRECUENCIA</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">1.</td> <td>Ocasionalmente – menos de una vez por semana.</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">2.</td> <td>A menudo – aproximadamente una vez por semana.</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">3.</td> <td>Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">4.</td> <td>Muy frecuentemente – una o más veces al día</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">GRAVEDAD</td> <td style="text-align: center;">1.</td> <td>Leve - tiene actividad nocturna, pero no resulta particularmente perturbadora</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">2.</td> <td>Moderada - las actividades nocturnas ocurren y perturban la rutina de la casa/del centro; puede haber más de un comportamiento nocturno anormales</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">3.</td> <td>Marcada - las actividades nocturnas ocurren; puede haber más de un comportamiento nocturno anormales; el paciente está muy perturbado durante la noche.</td> </tr> </table> <p>TRASTORNO ¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%; text-align: center;">0.</td> <td>Nada</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1.</td> <td>Mínimamente</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">2.</td> <td>Ligeramente</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">3.</td> <td>Moderadamente</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">4.</td> <td>Severamente</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">5.</td> <td>Muy severamente o extremamente</td> </tr> </table>			FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.		2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.		3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.		4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día	GRAVEDAD	1.	Leve - tiene actividad nocturna, pero no resulta particularmente perturbadora		2.	Moderada - las actividades nocturnas ocurren y perturban la rutina de la casa/del centro; puede haber más de un comportamiento nocturno anormales		3.	Marcada - las actividades nocturnas ocurren; puede haber más de un comportamiento nocturno anormales; el paciente está muy perturbado durante la noche.		0.	Nada		1.	Mínimamente		2.	Ligeramente		3.	Moderadamente		4.	Severamente		5.	Muy severamente o extremamente
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																																							
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																																							
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																																							
	4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día																																							
GRAVEDAD	1.	Leve - tiene actividad nocturna, pero no resulta particularmente perturbadora																																							
	2.	Moderada - las actividades nocturnas ocurren y perturban la rutina de la casa/del centro; puede haber más de un comportamiento nocturno anormales																																							
	3.	Marcada - las actividades nocturnas ocurren; puede haber más de un comportamiento nocturno anormales; el paciente está muy perturbado durante la noche.																																							
	0.	Nada																																							
	1.	Mínimamente																																							
	2.	Ligeramente																																							
	3.	Moderadamente																																							
	4.	Severamente																																							
	5.	Muy severamente o extremamente																																							

Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994)		13/13																		
12. APETITO Y HÁBITOS DE ALIMENTACIÓN ¿Presenta el paciente trastornos del apetito, cambios de peso o hábitos alimentarios inusuales (marcar "NO" si el paciente se encuentra incapacitado y tiene que ser alimentado)? ¿Ha habido algún cambio en sus preferencias sobre el tipo de comida? <input type="checkbox"/> SÍ (En caso que sí, siga con las subpreguntas más abajo) <input type="checkbox"/> NO (En caso que no, siga con la siguiente pregunta exploratoria) <input type="checkbox"/> NO APLICABLE (En caso que N/A, siga con la siguiente pregunta exploratoria)																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>SÍ</th> <th>NO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>	SÍ	NO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SÍ	NO																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																			
1.	¿Tiene poco apetito?																			
2.	¿Tiene un apetito excesivo?																			
3.	¿Ha perdido peso?																			
4.	¿Ha ganado peso?																			
5.	¿Manifiesta algún comportamiento anormal al comer, como llenarse demasiado al boca?																			
6.	¿Manifiesta algún cambio en sus preferencias acerca del tipo de comida como que le apetezcan excesivamente los dulces u otros tipos de alimentos en particular?																			
7.	¿Ha desarrollado comportamientos alimentarios como comer siempre exactamente lo mismo o comer los alimentos siempre exactamente en el mismo orden?																			
8.	¿Presenta otros cambios en el apetito o en la alimentación de los que no hayamos hablado?																			
Si la pregunta exploratoria se responde afirmativamente, marque el número correspondiente a la calificación del cuidador.																				
FRECUENCIA	1.	Ocasionalmente – menos de una vez por semana.																		
	2.	A menudo – aproximadamente una vez por semana.																		
	3.	Frecuentemente – varias veces a la semana pero menos que diario.																		
	4.	Muy frecuentemente – una o más veces al día																		
GRAVEDAD	1.	Leve - presenta cambios en el apetito o las comidas, pero no han tenido repercusión en su peso ni son perturbadores																		
	2.	Moderada - los cambios en el apetito o las comidas están presentes y causan pequeñas fluctuaciones en el peso																		
	3.	Marcada - hay cambios obvios en el apetito o las comidas, que causan fluctuaciones en el peso, son anormales o perturban al paciente en cualquier otro modo																		
TRASTORNO ¿En qué medida le causa trastornos emocionales este comportamiento?																				
	0.	Nada																		
	1.	Mínimamente																		
	2.	Ligeramente																		
	3.	Moderadamente																		
	4.	Severamente																		
	5.	Muy severamente o extremadamente																		

ANEXO XXI. ESCALA DE HAMILTON PARA LA DEPRESIÓN.

Escala de Hamilton para la Depresión (validada por Ramos-Brieva y cols.)

Items	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, intensidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismos, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de la palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. "Juega" con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritable 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

ANEXO XXII. YESAVAGE.

	INICIALES	FECHA	
	<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></div>	
YESAVAGE			
	SI	NO	
1. ¿Está satisfecho/a con su vida?	0	1	
2. ¿Ha renunciado a muchas actividades?	1	0	
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0	
4. ¿Se encuentra a menudo aburrido/a?	1	0	
5. ¿Tiene a menudo buen ánimo?	0	1	
6. ¿Teme que algo malo le pase?	1	0	
7. ¿Se siente feliz muchas veces?	0	1	
8. ¿Se siente a menudo abandonado/a?	1	0	
9. ¿Prefiere quedarse en casa a salir?	1	0	
10. ¿Cree tener más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0	
11. ¿Piensa que es maravilloso vivir?	0	1	
12. ¿Le cuesta iniciar nuevos proyectos?	1	0	
13. ¿Se siente lleno/a de energía?	0	1	
14. ¿Siente que su situación es desesperada?	1	0	
15. ¿Cree que mucha gente está mejor que usted?	1	0	

ANEXO XXIII. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Título del trabajo: “Estudio longitudinal del rendimiento neuropsicológico,
neuropsiquiátrico y motor en la enfermedad de Parkinson”

Yo,.....(nombre de
apellidos), en calidad de.....(paciente,
representante del paciente)
de.....(nombre del
participante), con DNI afirmo que:

- ☐ He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- ☐ He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- ☐ He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- ☐ He recibido suficiente información sobre el estudio.
- ☐ He hablado con: (nombre del investigador)
- ☐ Comprendo que la participación en el estudio es voluntaria.
- ☐ Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - 1º. Cuando quiera.
 - 2º. Sin tener que dar explicaciones.
 - 3º. Sin que esto repercuta en los cuidados médicos.

Se me ha dado toda la información pertinente adaptada a mi nivel de entendimiento y estoy de acuerdo en participar.

Y presto libremente mi conformidad con que
(nombre del participante) participe en este estudio.

Fecha:

Firma del paciente/representante

Firma del investigador

Según la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de Octubre, de Regulación del Tratamiento Automatizado de los Datos de Carácter Personal, y la declaración de Helsinki, los datos recogidos para el presente estudio serán custodiados por el investigador que realiza la intervención, para su tratamiento y procesamiento, con el único fin referido del estudio que se le ha explicado, sin ser cedidos a terceros y pudiendo dirigirse a dicho investigador para su retirada del estudio en cualquier momento durante la duración del mismo. Para ello, pueden dirigirse personalmente a él o por escrito en el centro donde se realiza el estudio.

ANEXO XXIV. REGISTRO DE FÁRMACOS.

HOJA DE REGISTRO DE FÁRMACOS.

PACIENTE.....

Nº de Historia Clínica.....

FECHA.....

Fármaco	Dosis	Hora de administración	Fecha de inicio del tratamiento

ANEXO XXV. ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Diferencias entre demencia cortical y subcortical. Modificada de Tirapu (Tirapu et al, 2012).	43
Tabla 2. Características de la Demencia en la EP. Modificada de Giannuala (Giannuala, 2010)	44
Tabla 3: Alteraciones cognitivas más significativas en la EP. Modificada de Muñiz (Muñiz, 2012).	54
Tabla 4: Pruebas evaluación neuropsicológica empleadas en el estudio.	111
Tabla 5: Características poblacionales de la cohorte de 92 pacientes.	118
Tabla 6: Edad media en el momento de la primera evaluación, edad al diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad en el momento de la primera evaluación de los 3 grupos según el estado final del paciente.	118
Tabla 7: Descripción global de las variables relativas a síntomas motores al inicio y en primera evaluación, según el estado final del paciente en la cohorte.	122
Tabla 8: Puntuaciones de la cohorte en las 3 subescalas de la UPDRS, escala Hoehn & Yahr y escala Schwab & England en la primera evaluación.	123
Tabla 9: Descripción global de las puntuaciones en las 3 subescalas de la UPDRS, escala H&Y y escala S&E, en la primera evaluación, según el estado final del paciente.	125
Tabla 10: Comparación de la puntuación inicial-final del grupo “cohorte” en las 3 subescalas de la UPDRS y escala de H & Y.	127
Tabla 11: Descripción de las puntuaciones de ítems de subescala I de la UPDRS según la situación final del paciente en la cohorte.	129
Tabla 12: Comparación de las puntuaciones inicial-final en el grupo “cohorte” de los diferentes ítems de subescala I de la UPDRS.	130
Tabla 13. MMSE en primera evaluación.	132
Tabla 14. MEC en primera evaluación.	132
Tabla 15: Test del Reloj a la orden -TRO- en primera evaluación.	132
Tabla 16: Subescala funcional Blessed -DRS en primera evaluación.	133
Tabla 17: Camcog en primera evaluación.	134
Tabla 18: Trail Making Test-TMT primera evaluación.	134
Tabla 19: Test Stroop en primera evaluación.	135
Tabla 20: Clave de números-Test Barcelona en primera evaluación.	136
Tabla 21: Secuencias alternantes-Test Barcelona en primera evaluación.	136
Tabla 22: Figura compleja de Rey-Osterreith en primera evaluación.	136
Tabla 23: Imágenes superpuestas- Test Barcelona en primera evaluación.	137
Tabla 24: Praxis constructiva gráfica. Dibujo cubo-Test de Barcelona en primera evaluación.	137
Tabla 25: Inventario Neuropsiquiátrico- NPI en primera evaluación.	138

Tabla 26: Escala de Hamilton para la depresión- HDRS en la primera evaluación.	138
Tabla 27: Escala de depresión de Yesavage- GDS en primera evaluación.	139
Tabla 28: MMSE comparación 3 grupos.	139
Tabla 29: MEC comparación 3 grupos.....	139
Tabla 30: Test del Reloj a la orden comparación 3 grupos.	140
Tabla 31: Blessed- subescala funcional -DRS comparación 3 grupos.	141
Tabla 32: Prueba Camcog, comparación 3 grupos.	141
Tabla 33: Trail Making Test-TMT comparación tres grupos.	142
Tabla 34: Test Stroop comparación 3 grupos.....	143
Tabla 35: Clave de números comparación 3 grupos.	143
Tabla 36: Secuencias alternantes comparación 3 grupos.	143
Tabla 37: Figura Compleja de Rey comparación 3 grupos.....	144
Tabla 38: Imágenes superpuestas- Test Barcelona comparación 3 grupos.	144
Tabla 39: Praxias Cubo-Test de Barcelona comparación 3 grupos.	145
Tabla 40: Inventario neuropsiquiátrico-NPI comparación 3 grupos.....	145
Tabla 41: Escala de Hamilton para la depresión-HDS comparación 3 grupos.	145
Tabla 42: Escala de depresión Yesavage comparación 3 grupos.	146
Tabla 43: Mini Mental State Examination inicial-final.	147
Tabla 44: Mini Examen Cognoscitivo inicial-final.....	147
Tabla 45: Test del Reloj a la orden (TRO) inicial-final.	148
Tabla 46: Subescala de demencia de Blessed-DRS puntuación inicial-final.....	148
Tabla 47: Camcog puntuación inicial-final.	149
Tabla 48: Trail Making Test puntuación inicial-final.	150
Tabla 49: Test stroop inicial-final.....	151
Tabla 50: Clave de números-Test de Barcelona inicial-final.....	151
Tabla 51: Secuencias alternantes-Test Barcelona inicial-final.....	152
Tabla 52: Imágenes superpuestas-Test de Barcelona inicial-final.....	152
Tabla 53: Praxias cubo- Test Barcelona inicial-final.	152
Tabla 54: Neuropsychiatric Inventory –NPI inicial-final.	153
Tabla 55: Escala de depresión Yesavage inicial-final.....	154
Tabla 56: Fluencia fonémica: P y FAS en segunda evaluación.....	154
Tabla 57: Juicio de Orientación de Líneas-JOL en segunda evaluación.	155
Tabla 58: Inventario Neuropsiquiátrico-NPI en segunda evaluación.	155
Tabla 59: Fármacos del grupo “cohorte” en la primera evaluación.	156
Tabla 60: Fármacos antiparkinsonianos. Grupo “cohorte” en la segunda evaluación.	156
Tabla 61: <i>Trastorno del Pensamiento</i> y agonistas dopaminérgicos.	157

Tabla 62: Trastorno del Pensamiento y Amantadina.....	158
Tabla 63: Trastorno del Pensamiento e IMAO-B.....	158
Tabla 64: Trastorno del Pensamiento e I COMT.	158
Tabla 65: NPI <i>alucinaciones, delirios</i> y Agonistas dopaminérgicos.	159
Tabla 66: NPI <i>alucinaciones, delirios</i> y amantadina.	159
Tabla 67: NPI <i>alucinaciones y delirios</i> e IMAO-B.....	160
Tabla 68: NPI <i>alucinaciones y delirios</i> e ICOMT.	160